

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 118 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 5 月 16 日（木） 14：00～17：00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) グリタミルバリルグリシンに係る食品健康影響評価について
- (2) アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムに係る食品健康影響評価について
- (3) β -apo-8'-カロテナールに係る食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

(専門委員)

今井田座長、石井専門委員、石塚専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、
久保田専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、
森田専門委員

(食品安全委員会委員)

三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価第一課長、山本評価第二課長、
池田評価情報分析官、林課長補佐、高橋課長補佐、中矢係長、伊藤係員、
藤田技術参与

5. 配布資料

- | | |
|--------|--|
| 資料 1 | 添加物評価書「グルタミルバリルグリシン」（案） |
| 資料 2-1 | ケイ酸塩類の指定に向けた検討のための報告書 |
| 資料 2-2 | 酸性リン酸アルミニウムナトリウム指定のための検討報告書（反映版） |
| 資料 2-3 | 添加物評価書「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウム」（案） |
| 資料 2-4 | アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、カルミン及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムの食品健康影響評価に |

必要な補足資料

資料 3-1 添加物評価書「β-apo-8'-カロテナール」(案)

資料 3-2 β-apo-8'-カロテナールの食品健康影響評価に必要な補足資料

6. 議事内容

○今井田座長 それでは定刻になっておりますので、ただ今から第 118 回添加物専門調査会を開催いたします。

先生方には、いつも御多忙中のところを御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日は 11 名の専門委員に御出席いただいております。ありがとうございます。なお、伊藤専門委員と山田専門委員は御都合により欠席との連絡をいただいております。また、食品安全委員会からも委員の先生方に御出席いただいております。

それでは、お手元に第 118 回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、御覧いただきたいと思います。

まず、事務局のほうから配布資料の確認と、それから恒例になっておりますけれども、「食品安全委員会における調査審議方法等について」、平成 15 年 10 月 2 日、食品安全委員会決定に基づきまして必要となります専門委員の調査審議等への参加に関する事項に関しましての報告をお願いいたします。事務局、よろしくお願いします。

○高橋課長補佐 事務局でございます。資料の確認の前に事務局で人事異動がございましたので、報告させていただきます。

本日付で評価第一課と評価第二課が成立し、勧告広報課長であった山本が評価第二課長として着任いたしております。

○山本評価第二課長 どうも山本でございます。よろしくお願いいたします。

○今井田座長 よろしく申し上げます。

○高橋課長補佐 それから私でございますが、本日付で添加物担当の課長補佐として着任いたしました高橋と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○今井田座長 よろしく申し上げます。

○高橋課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

まず、議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1「添加物評価書「グルタミルバリルグリシン」(案)」、資料 2-1「ケイ酸塩類の指定に向けた検討のための報告書」、資料 2-2「酸性リン酸アルミニウムナトリウムの食品健康影響評価に係る資料の提出について」、5 月 1 日付のものでございます。次に、資料 2-3「添加物評価書「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウム」(案)」、資料 2-4「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、カルミン及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムの食品健康影響評価に必要な補足資料」でございます。次に、資料 3-1「添加物評価書「β-apo-8'-カロテナール」(案)」、資料 3-2「β-apo-8'-カロテナールの食品健康影響評価に必要な補足資料」、

以上でございます。

資料の不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定 2 の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の一番最後の点ですけれども、先生方、御確認いただいて、相違はございませんでしょうか。

（「はい」の声あり。）

ありがとうございます。

それでは、早速本日の議事に入りたいと思います。よろしくお願いします。

議事の（1）です。グルタミルバリルグリシンに係る食品健康影響評価について、でございます。

それでは、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしくお願いいたします。

議事（1）では、資料 1 を用いて審議をいただきたいと思います。

資料 1 の 2 ページを御覧ください。

まず、「審議の経緯」を御説明いたします。

本品目は、2012 年 12 月に、厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請がございました。

先月 2013 年 4 月に第 117 回添加物専門調査会で審議をいただき、継続審議となりましたので、今日 5 月 16 日、第 118 回専門調査会で継続して審議をいただくものです。

まず、前回の審議を受けた評価書（案）の修正部分について説明をいたします。

4 ページを御覧ください。

「評価対象品目の概要」の「2. 名称」の「英名」のところですが、7 行目「L-γ-Glutamyl-L-valyl-glycine」と DL 表記に関する記載を追加しております。

6 ページの「一日摂取量の推計等」については、記載の変更はございません。

7 ページ、6 行目「安全性に係る知見の概要」の 7 行目「体内動態」からですが、まず、14 行目から始まる「①」の事項につきまして、各人工胃液による試験、人工腸液による試験、小腸粘膜ホモジネートによる試験、ヒト小腸粘膜マイクロソーム画分による試験と分解試験を 4 つ記載しておりますが、この中で、被験物質等の濃度について記載を追加しております。

8 ページの 26 行目でございます。前回の専門調査会において、①の事項については確認をいただきましたので、「本専門調査会としては、①の事項が確認されると考えた。」と修正しております。

同じく 8 ページの 36 行目から 37 行目ですが、同じように「②の項目が確認されると考えた。」としております。

9 ページの 2 行目「③」の事項ですが、ここについて、前回、石井先生から追加で資料を提出いただきまして、その資料の最も新しいものを用いまして、14 行目から段落を追加しております。これを読ませていただきます。

「日本食品標準成分表準拠 アミノ酸成分表（2010）によれば、食品可食部のたんぱく質 1 g に含まれる各アミノ酸、グルタミン酸で 70～410 mg、バリンで 26～84 mg、グリシンで 20～290 mg とされている。」

18 行目をごらん下さい、各アミノ酸の一日摂取量は、グルタミン酸だと約 4.7～28 g/人/日、バリンだと約 1.7～6 g/人/日、グリシンだと約 1.3～19 g/人/日となります。

更に、添加物「グルタミルバリルグリシン」の推定一日摂取量をもとに添加物「グルタミルバリルグリシン」に由来する各アミノ酸の一日摂取量を計算しますと、22 行目のとおり、「グルタミン酸で約 21 mg/人/日、バリンで約 17 mg/人/日、グリシンで約 11 mg/人/日と考えられる。食事由来の各アミノ酸の一日摂取量と添加物「グルタミルバリルグリシン」の摂取に由来する各アミノ酸の一日摂取量を比較すると、添加物「グルタミルバリルグリシン」の摂取によるアミノ酸の摂取量への影響は少ないと考えられる。」といただいております。

「以上より、本専門調査会としては、③の項目が確認されると考えた。」としております。

「④」ですが、10 ページの 2 行目を御覧ください。こちらでも前回確認をいただきましたので、「④の事項が確認されると考えた。」と修正しております。

また、6 行目の「⑤」ですが、こちらについて 12 行目から追記をしております。今読み上げました「③」の論拠と同じです。

「上述のとおり、食事由来の各アミノ酸の一日摂取量と添加物「グルタミルバリルグリシン」の摂取に由来する各アミノ酸の一日摂取量を比較すると、添加物「グルタミルバリルグリシン」の摂取によるアミノ酸の摂取量への影響は少ないと考えられる。」としております。

「以上より、本専門調査会としては、⑤の項目が確認されると考えた。」と修正しております。

前回の審議に基づく修正について、以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございました。

それでは、前回 117 回ですか、4 月の専門調査会で途中まで審議しております。先月のことですので記憶に新しいところですがけれども、まず最初に、前回審議しました点につい

て確認しておきたいと思います。

この添加物「グルタミルバリルグリシン」は、要請者のほうからは、食品安全委員会の評価指針の規定にあります、「当該食品添加物が食品常在成分であるか又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」という仮定といえますか前提で資料を整理しています。それで、この本調査会として、そういうふうにみなされるかどうかというところで審議をしてきたというところでございます。

この評価書でいきますと、今説明がありましたけれども、7 ページ、「安全性に係る知見の概要」の「体内動態」のところから、7 ページの 14 行目「①」があって、8 ページの 29 行目で「②」がありまして、9 ページで「③」「④」、そして 10 ページで「⑤」とあって、この 5 つの項目ですね、この 5 項目がクリアできるかどうかということで食品常在成分に該当すると言えるかどうかということで審議をしております、途中ということで継続審議になったということでございます。

前回の審議を受けまして、評価書（案）の修正も加わっておりますので、今までのところで順番に審議していきたいと思います。

ここままで何かありますか。よろしいでしょうか。

では、まず「評価対象品目の概要」のところですよ。4 ページになるとは思いますけれども、担当は久保田先生です。前回御欠席だったということもありますので、併せてコメントいただけると助かります。よろしくお願いいたします。

○久保田専門委員 前回欠席いたしましたけれども、その前に事務局といろいろ確認いたしましたので、このとおりで結構でございます。そしてまた、この「L」をこのように表記するという点についても、これでよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

この概要のところですけども、先生方、何か御質問、御意見ございますか。よろしいですね。

それでは、次に行きまして「体内動態」のところ、今回、摂取量をもとにした議論をする必要があるということで、従来といいますか、ほかの評価書と番を入れかえまして、「一日摂取量の推計等」が前に来ております。6 ページのところですよ。ここで最初に一日摂取量の議論を先に進めたほうが議論がしやすいということでここに持ってきておりますけれども、一日摂取量のところについて、森田先生、コメントいただきたいんですけど。前回、先生も御欠席でしたので、含めてコメントいただけると助かります。

○森田専門委員 今、座長のほうから説明がありましたように、常在成分かどうかというところで摂取量が問題になっておりますので、先にこれを書いていたのは、これでよろしいかと思います。

今回のグルタミルバリルグリシンの場合は、平均的な添加濃度というのが示されておりますので、それに基づきまして添加される食品群というのを設定しまして、そこから摂取量というのを計算しております。結論としましては、後からも出てまいります、44 mg

というような形で書いております。

以上でございます。

○今井田座長　ありがとうございます。

この一日摂取量のことに関しまして、先生方で何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

では、続きまして、7 ページの「安全性に係る知見の概要」の「体内動態」のほうに入りたいと思います。これは先ほどから言いましたけれども、食品常在成分であるか、あるいは食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかにある場合ということに該当するかどうかということで、この 5 つの項目が示されているということです。前回 4 月の専門調査会では、7 ページにあります「①」と 8 ページの「②」、9 ページの「④」のところについては一応確認して、オーケーでしようということになっていたと思います。今日は「③」と「⑤」について継続審議になっておりますので見ていきたいと思います。

「③」のところに関しましては、先ほど事務局から説明がありましたけれども、新たに資料を追加していただいて、それをもとに評価書を作り直していただいております。この修正のところで一日摂取量等入ってきておりますけれども、この項目のところで、体内動態担当で石井先生、コメントいただけると助かります。

○石井専門委員　前回ちょっと古い資料で、一日に摂取されるたんぱく量からアミノ酸の量を推定して、それと比較しますと、食品添加物として摂取されるグルタミルバリルグリシンが分解される結果できてくるグルタミン酸とバリンとグリシンの摂取量というのは非常に少ないだろうという考えを述べさせていただきました。今回、新しい資料に基づきまして、それらの数値を入れかえていただいたところでございますけれども、通常のたんぱく摂取量から考えられる各アミノ酸の摂取量を考えてみますと、食品から得られる量としては 1,000 倍程度でありますので、この食品添加物によってその量が影響を受けるということはほとんど考えないでいいのではないかと考えております。ただ、後でまた出てくることかと思っておりますけれども、バリルグリシンについては、こういった分解産物ができますので、それについてはまた改めて別に議論させていただければと思います。

以上でございます。

○今井田座長　分かりました。ありがとうございます。

この「③」と「⑤」のところに関しまして、これ一日摂取量等に基づいた議論もあるのですが、森田先生、この記載を含めましてこれでよろしいでしょうか。

○森田専門委員　こちらのほうは食品成分表より調べていただきまして、実際の食品中よりは非常に少量だということが示されておりますので、これで結構だと思います。

○今井田座長　ありがとうございます。

それでは、今のお話で「③」の項目、それから「⑤」に相当する項目、これも本専門調査会としてこれらの項目もクリアすると確認できるという判断でいいかと思うのですが、

いかがでしょうか。よろしいでしょうか。御異議ございませんね。

それでは、これは一応「①」から「⑤」まで 5 つの項目が確認できたということになるかと思います。ですので、常在成分という判断ができるということはこの専門調査会としても確認したということにしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○久保田専門委員 文言だけなのですけども、9 ページの 14 行目の食品成分表の「アミノ酸成分表（2010）」となっているのですが、これ「2010」というのは「5 訂」とかのかわりにについているもので、そのまま「2010」を書くのが、タイトルですので、ここにも書いてありますように、「2010」と、ですから、括弧は取ったほうがいいと思います。

○今井田座長 なるほど、そのまま書くということですね。

○久保田専門委員 はい、「アミノ酸成分表 2010」というのがタイトルというか……

○今井田座長 分かりました。よろしいですね、事務局、括弧を外す。よろしくお願いいたします。ありがとうございます。

そのほかよろしいでしょうか。

それでは、食品常在成分とみなすことができるという判断をいただいたとしたいと思います。

それでは、今 10 ページの途中まで来ましたので、引き続きまして、「毒性」の項目に入りたいと思います。よろしいでしょうか、10 ページの 22 行目からです。

では、これ事務局のほうから説明お願いできますか。

○中矢係長 資料 1 の 10 ページを御覧ください。

22 行目から「毒性」でございます。

上述のとおり、添加物「グルタミルバリルグリシン」については、食品常在成分として、毒性に関する資料の添付を一部省略して、遺伝毒性及びげっ歯類の 28 日間反復投与毒性の試験成績のみが提出されているところです。

30 行目「遺伝毒性」でございます。

32 行目の「微生物を用いる復帰突然変異試験」でございますが、添加物「グルタミルバリルグリシン」について、細菌を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 5 mg/plate）が実施されています。その結果、遺伝子突然変異誘発作用はなかったとされております。

11 ページの 3 行目です。「染色体異常を指標とする試験」のうち「ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」でございますが、添加物「グルタミルバリルグリシン」について、CHL/IU（チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽培養細胞）を用いた染色体異常試験が実施されております。結果、陰性であったとされております。

12 行目「げっ歯類を用いる小核試験」です。

添加物「グルタミルバリルグリシン」について小核試験が実施されておまして、陰性であったとされております。

18 行目からまとめをいただいております。

「本専門調査会としては、以上の結果から、添加物「グルタミルバリルグリシン」については、ガイドラインに規定された最高用量まで実施された遺伝毒性試験において、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性、小核試験のいずれも陰性であることから、添加物「グルタミルバリルグリシン」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断した。」といただいております。

24 行目「反復投与毒性」でございます。

2010 年の試験ですが、ラットに添加物「グルタミルバリルグリシン」を 1,000 mg/kg 体重/日まで 28 日間混餌投与する試験が実施されております。

結果について、33 行目の中ほどを御覧ください。尿検査において、300 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で、たん白尿陽性例の増加傾向が認められたとされているが、試験実施者は、腎臓等の臓器障害を示唆する血液化学的検査、解剖検査もしくは病理組織学的検査の変化は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられると考察しています。また、血液生化学的検査において、尿素窒素及びクレアチニンについて、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に減少が認められたが、試験実施者は増加ではないことから毒性学的意義のない変化であると考察しています。

飛ばして、11 行目をござらんください。

先生からは、「本専門調査会としては、尿検査で認められたたん白尿陽性例について、300 mg/kg 体重以上の投与群の雄ではなく、100 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で増加傾向を認めるものとするが、毒性学的意義のない変化と考えること及びその根拠については同意する。血液生化学的検査で認められた尿素窒素及びクレアチニンの減少について、毒性学的意義のない変化と考えることには同意するが、その根拠は軽微な変化であり、栄養状態や尿量に特段の異常がなく、筋肉等の臓器障害を示唆する血液化学的検査、解剖検査もしくは病理組織学的検査の変化が認められなかったことに求めるべきであるとする。そのほかについては、試験実施者の意見に同意する。以上より、本専門調査会としては、本試験における NOAEL を雌雄共に本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。」といただいております。

24 行目「一般薬理」でございます。

「ウサギ肺細胞ホモジネートから精製したアンジオテンシン変換酵素にジペプチジを添加し、酵素阻害活性を検討する試験が実施されている。その結果、グルタミルバリルグリシンの主な分解物である Val-Gly の IC₅₀ は 1,100 μ M であったとされている。」

30 行目「国際機関等における評価」でございます。

31 行目「JECFA における評価」でございます。

2012 年、第 76 回 JECFA 会議において、フレーバーの中の「AMINO ACIDS AND RELATED SUBSTANCES」グループで、このグルタミルバリルグリシンは構造クラス I として評価され、「No safety concern」と判断されたとされています。

36 行目「米国における評価」でございます。

2010 年 2 月、FEMA の expert panel により指定の使用範囲において GRAS 認証され、2011 年には食品カテゴリーの拡大が認定されたとされております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、10 ページに戻って「毒性」のところです。今説明があったとおり、この毒性試験としては、「遺伝毒性」の試験結果と、28 日間反復投与毒性試験のみが提出されています。前回の同様の物質としてひまわりレシチンがありました。そのときの経緯のやりとりを思い出していただければ分かると思うのですが、これは食品製剤だと分かった場合の試験が一部省略することができるとはあるのですが、遺伝毒性と 28 日間反復投与毒性試験だけでいいですよという記載がないということで、これらの試験でいいかどうかという議論が必要になるということなのですね。ですけれども、とりあえず現時点では、提出されております遺伝毒性試験と、それから 28 日間反復投与毒性試験のデータを評価して、後からまた戻ってこの 2 つの試験だけでいいかどうかというのを議論したいと思います。よろしいですね。

まず、「遺伝毒性」です。遺伝毒性のことにしましては、山田先生にお願いしておりますけれども、今日御欠席です。事務局のほうにコメントが届いていたら紹介してください。

○中矢係長 山田先生より、「Ames 試験、染色体異常試験、小核試験、いずれも陰性であり、試験結果も信頼できることから、遺伝毒性はないと考えてよい」とコメントをいただいております。

○今井田座長 ありがとうございます。遺伝毒性はないという評価ということでございます。

遺伝毒性の件にしまして、何かございますか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、引き続きまして、「反復投与毒性」試験のほうに入りたいと思います。反復投与毒性試験、これは 11 ページからになると思いますけれども、主担当は中江先生にお願いしたと思いますが、コメントをお願いいたします。

○中江専門委員 既に事務局からお話ししていただいたとおりですが、副担当の梅村先生と事務局との間のやりとりをしまして、12 ページの 11 行目から 20 行目までの見解を添えたということでございます。結論的にはその後に続く 12 ページの 20 行から 22 行に記載のとおりであり、NOAEL 等については最高用量でありまして、試験要請者の見解と同じでございます。指定投与要請者と同じなのですが、一部の試験の解釈が正しくないということでこのように書いたということでございます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

NOAEL としては最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日ですね、最高用量ということで

ございます。

梅村先生、何か追加ございますか。

○梅村専門委員 特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、この 28 日間反復投与毒性試験のことにしまして、委員の先生方いかがでしょうか。

○三森委員 試験実施者と専門調査会の専門委員の見解が違っているようですね。尿たん白の陽性例のことについて、試験実施者は 300 mg/kg から増加傾向があると言っているのですが、12 ページの 13 行目では、100 mg/kg 体重/日から増加傾向があるというところをお伺いしたいです。資料の青いファイル、参照 19 を見ていただくと、26 ページに尿検査の総括表が載っております。

○今井田座長 26 ページですね。

○三森委員 26 ページです。「7-9 尿検査」というところがあって、「表 7-1」が載っていると思います。それを見ていくと、マイナスから 2+までたんぱく質の定性解析だと思うのですが、発生頻度で評価しております。これは増加傾向と評価してよろしいでしょうか。マイナスから±、1+、2+というように分けて各群 10 匹中何例ずつあるという形のデータが載っていますが、これは統計解析ができるのではないかと思います。中江先生は 100 mg/kg 体重/日投与群から雄が増加傾向というように見ていらっしゃるのですが、このところについてお伺いしたいです。

○中江専門委員 まず、統計学的な解析はどうやっても有意差は出ません。したがって、増加しているというのであれば、増加傾向ということになります。それで、この報告書が 300 mg/kg 体重/日投与群以上にしているのは、今、三森先生がおっしゃった 26 ページの表 7-1 の下にご覧いただけますけれども、2+を取って言っているわけですが、2+だと、確かに 0 と 100 mg/kg 体重/日投与群は 0 で、300 と 1,000 mg/kg 体重/日投与群は 2 ですが、ただ、10 分の 2 と 10 分の 0 が統計学的には有意ではない上に、生物学的な有意性をもってこれを増加と見るかというのと、とても見られないと思います。ところが、1+以上で見ますと、0 は 10 分の 1、100 mg/kg 体重/日投与群は 10 分の 6、300 mg/kg 体重/日投与群も 10 分の 6、1,000 mg/kg 体重/日投与群は 10 分の 8 です。陽性例というのを 2+のみに絞るというのは恣意的でもあるので、増加傾向をいうのであれば、1+と 2+を陽性と考えるべきであり、そうであれば、今申し上げたように、増加傾向はあると言ってよいと思います。ただし、最初に申し上げたように、統計的な有意差はないので、増加とは言えないというのが私の見解です。

○三森委員 これ、Mann-Whitney で有意検定できないのでしょうか。有意差検定されたのでしょうか。

○中江専門委員 フィッシャーでやると出ません。

○三森委員 フィッシャーでは出ないでしょうね、これは。しかし、例えばコントロール

群だとマイナスが 2 例で、±が 7 例、1+が 1 例というように、グループでの統計処理ができと思うのですが。

○中江専門委員 私がやったのは、先ほどから申し上げているように陽性例が 1+以上を取っていますから、10 分の 1 に対して 10 分の 6 が陽性かということです。統計学的に有意かどうかというものは、自分でやってみましたが、マイナスです。±、1+、2+で 0、100、300、1,000 の体重のすべてについて先はやっていません。

○今井田座長 三森先生の考えとしては、これ、ちょっとそういう傾向があるのではないかという、そういう意味ですね。だから……

○三森委員 毒性評価する場合、こういう場合には統計処理できますので、それで有意差がつかなかったら、そこでおしまいになると思うのです。評価書の 12 ページの 13 行目からこういう記述をされた場合に、根拠は何ですかといったときに、増加傾向という形でしかとれませんね。統計処理で有意差がつかないのであれば、そこで無視でよいのではないかと思って伺った次第です。

○今井田座長 なるほど、その記述自体もなしでもいいのではないかと、そういうことですね。分かりました。どういたしましょうね、これ。どこかで統計を出してもらって、有意差がなければそれでもいいのかもしれませんが、どこかでと言っても……。梅村先生、何かコメントございませんか。

○梅村専門委員 ですから、報告書の記載をまずそのまま記載してというか、報告書のほうではこれを増加傾向と言っているわけで、それに準じた記載をして、それに対して調査会の意見を述べたという形にしてあります。

○今井田座長 なるほど。結論としては、毒性学的な意義がないという、そういう結論ですね。

どういたしましょうか。毒性学的意義がないということに関しては大きな問題はないと思います。それは同じ判断だと思うのですが、それをよりクリアにするかどうかという、そういうことだろうと思いますが。

○中江専門委員 たとえ統計学に有意であったとしても、結論的には同じになります。この場合、統計学的な処理をどなたかしていただけるならしていただいてももちろん構いません。というか、そうすれば更にクリアにはなるでしょうけれども、今申し上げたように、統計学的に有意であろうがなかろうが、その判定というか毒性学的な意義があるかという結論及び考察は変わりません。というのは、増加傾向と書くべきか否かということになると、先ほど申し上げたように、10 分の 1 に対して 10 分の 6 は十分にというか増加傾向があると申し上げて間違いではないと思います。

○梅村専門委員 この試験実施者も実際は尿検査の定量的項目については統計解析を行っているわけで、もし改めてこちら側からまた新たな統計方法を使うようなことになると、この試験実施者たちがやっていた統計解析が、この解析に不適である等の理由をつけないとならないかなというふうにも思いますけれども。

○今井田座長 試験実施者たちが行った統計というのはどんなにか分かりますか。

○梅村専門委員 この 24 ページの 6-12 の統計解析のところに尿検査の定量的項目について統計解析を実施した旨の記載があるので、恐らくしたのかと今考えたのですが。

○三森委員 それは定性です。定量ではないです。

○梅村専門委員 これではないですね、失礼しました。

○今井田座長 これではない。どういたしましょうね。

○三森委員 私も毒性学的意義がないということに対しては全然問題ないと思います。ただ、試験実施者と専門調査会で意見が分かれて、増加傾向というところで意見がスプリットしているので、そここのところを書かなくても、毒性学的意義はないという形でよいのではと思います。逆にこのように書くと、何をもって、どういう根拠からこのような形でとったのでしょうかと、後で評価書を読んだ場合に疑問を持たれる可能性があるのではないかと思います。質問いたしました。

○今井田座長 ありがとうございます。どうでしょうか、今の三森先生の提案としては、ここの 12 ページの 12 行目のところですね、「尿検査で認められたたん白尿陽性例について」、あと「300 mg/kg 体重以上」の数字のところから 14 行目の途中まで「考えるが、」までを削除してしまって、「尿検査で認められたたん白尿陽性例については、毒性学的意義のない変化と考える」としてしまえばいいのではないかという御意見です。そうですね、三森先生。そういうことでよろしいですか。

○三森委員 はい。でも、専門調査会の先生方の御意見に私は合わせますので。

○今井田座長 分かりました。ありがとうございます。という提案でございますけれども、いかがでしょうか。多分、結論としては同じですし、評価としては同じだと思いますけれども、どういたしましょうか。

削ってはどうかという御提案がございました。それに対してどうですか。恐らくどちらでもいいとは思いますが、これ、どうですかね。あえて細かく書かなくてもいいような気もいたしますが。

○中江専門委員 もし削るのであれば、12 ページの 12 行目の「尿検査」から 15 行目までの尿検査に関する全てのことを削除しなければ意味がありません。しかしながら、先ほど申し上げたように、そうすると、調査会は、この試験担当者の評価を正しいと認めたこととなります。試験担当者は、繰り返しになりますが、こちらの表 7-1 の下にありますように、あくまでも 2+ だけで話をしております。まず 2+ だけで話をすることの妥当性に疑問があります。第 2 に、そうだと、先ほども申し上げましたが、10 分の 0 に対して 10 分の 2 というのでは増加傾向ととるのかと、これを調査会は正しいと認めるのかということになりますので、その意味で私はこういうふうに直したということです。ですから、これを削除することは、妥当はないと思います。もし、もっと厳密にこの評価者のあれが妥当であるかどうかをいわなくてはいけないならば、何であろうが増加傾向はないと判断したと言わざるを得ません。皆さんがそうおっしゃるならそれでも構いません。

が、どちらかです。

○今井田座長 やはりこれは、尿たん白について毒性学的意義がない変化であるというのは、調査会での判断だと思いますので、これまでを削除するのは全体の流れからいうとおかしいと思いますよね。これはやはり残さざるを得ないと思うのです。ただ、そうしたときにどうするかということですけど。梅村先生、どうですか。

○梅村専門委員 私も一応この文章は中江先生と協議の上、書かせていただきましたので、残すことを、私はそちらのほうがよいというふうには思っていますが、書きぶりが少し長くなっていて、強調されるような印象を与えるのであれば、文章のほうをもう少し短くするような形で、例えば、それであまり変わらないかもしれないけど、300 mg/kg 体重/日投与群の雄ではなくというような言葉も抜いてしまって、「陽性所見は、100 mg/kg 体重/日以上投与群から増加傾向を認めるものとするが、毒性学的意義のない変化と考えること及びその根拠について同意する」ということでもいいかもしれないです、ちょっと小手先の変化ですけど。

○今井田座長 300 mg/kg 体重/日投与群のところだけを削ってもいいのではないかと思います、そういう御意見ですね。どういたしましょうか。

○森田専門委員 すみません、今、例えば 0 と 100 mg/kg 体重/日投与群だけで、手計算に近いフィッシャーの正確確率というので、1+と 2+を合わせた形でやると、0 と 100 mg/kg 体重/日投与群で明らかに分布が違う。だから、分布が違いかどうか言えないのですけど、ぎりぎりで、有意に分布が違うと言えますので、0 と 100 mg/kg 体重/日投与群で差があります。差があった上で増加とみなすかどうかというのは、実際の数値を見て、10 分の 1 のところと 10 分の 6 のところで実際の数値を見ても増加があると言っても、それは構わないと思いますので、0 と 100 mg/kg 体重/日投与群で差があるというような先生方の見解は、これは統計学的にも担保されるものとは思いますが。

○梅村専門委員 それは 2 群だけではなくて、これは多群になっているので、10 分の 1 と 10 分の 6、10 分の 6、10 分の 7 で見ないといけないのではないですか。

○森田専門委員 ですから、0 から 100 mg/kg 体重/日投与群の間でもう既に差があるという言い方ができるので。

○梅村専門委員 それは 2 つだけを比較したという意味ではなくてですか。

○森田専門委員 0 と 100 mg/kg 体重/日投与群での分布が違うという意味では統計学的な差があるという言い方はできると思います。

○今井田座長 ややこしいのですけど、多分、梅村先生が言っているのは、多重比較になるので、2 群間だけを比較した場合と多重比較した場合で違ってくるのではないかと思います。

○森田専門委員 これは分布の多重比較であって、順番にカテゴリーが上がって行って、それで平均値を出してのような比較ではないので、どこの群間で差があるというような言い方でこの場合は構わないと思うのですけれども、いかがですか。

○今井田座長 今回の統計の値が正確に統計学的に有意があるかどうかという数値を出せるか出せないかはともかくとして、この記載には間違いはないわけですね、これ。100 mg/kg 体重/日以上で増加傾向がある。たけど、それは毒性学的意義がない変化と我々は判断した、ここの記載には問題ないですので、いかがですか、三森先生、これはこのまま残すという形で。

○三森委員 100 mg/kg 体重/日投与群の変化を本専門調査会としてはやはり増えていると解釈されているのであれば、これは expert judge ですので、そういう形で言うのであればよいと思いますが、通常このような場合のグレーディングが違った場合の統計解析は別にあるものですから、それが実施されていなかったのも、コメントさせていただいたということです。

○今井田座長 ありがとうございます。では、一番最後は expert judge ということで、毒性学的変化のない変化、これに関しては皆さん問題ないと同意が得られていることですので、これが一番大事なことです、その上のところですね、100 mg 以上の投与群のところが増加傾向があるというのを、これもこの文章のまま、ということです。あと、「300 mg/kg 体重以上の投与群の雄ではなく」という言葉を残すかどうかということなのですが、これはそれこそあってもなくてもどっちでもいいかもしれませんが、文章の全体の流れとしては。どうですか、これは外しますか、残しますか。担当された先生方は、多分残したいという意向だろうと思うのですが。

○中江専門委員 本質的な問題ではないので、削っていただいて構いません。

○今井田座長 そうですか。あっさりしましたね。梅村先生、いいですか。

では、「300 mg/kg 体重以上の投与群の雄ではなく」という言葉だけ削除ということにさせていただきますと思います。ありがとうございます。

では、最終的には NOAEL は最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日ということで、それに関しましては問題ないと思います。

ほかの先生方、そのほかの点を含めまして何かコメントございますか。よろしいでしょうか。

それでは、24 行目の「一般薬理」の項目が新たに加わっております。ここのことについて、これはたしか私の記憶では、山添先生が少し御指摘いただいて、この点について追加してもらったと記憶しておりますけれども、担当していただいた石井先生、コメントお願いできますか。

○石井専門委員 アンジオテンシン変換酵素というのは、アンジオテンシン 1 からアンジオテンシン 2 へ変換する酵素でして、アンジオテンシン 1 というのはほとんど不活性なのですが、アンジオテンシン 2 というのは強力な血管収縮作用とカリモデリング促進作用とか、アルドステロン分泌促進作用があるのです。それで、実際これの阻害薬が降圧薬として使われているわけですが、文献を調べてみますと、グルタミルバリルグリシンの主な分解物、これはどのくらい主かということなのですが、評価書の 7 ページか

ら 8 ページにかけまして、小腸粘膜ホモジネート、それからミクロソーム分画を使った分解の実験が行われていまして、それによりますと、例えば、ミクロソーム分画と一緒にインキュベートしますと、大体 75%程度がグルタミルバリルグリシンからバリルグリシンになるということが示されております。ただ、グルタミルバリルグリシンが小腸内から循環系に吸収されていくときに、こういう割合で分解が起こって生成されていくかということはまた別な問題で疑問ではあるのですが、ただ、こういう条件でやりますと、かなりの割合でバリルグリシンができてくる。それで、バリルグリシンにつきましては、アンジオテンシン変換酵素に対する阻害作用が認められていますので、それがどの程度のものであるかということ調べまして、その阻害作用の意義について御議論いただければと思います。そして、「一般薬理」の項目を新たに立てさせていただいたところでございます。

それで、実際一日当たりの添加物としての消費量を考えますと、0.44 mg、0.88 でしたっけ、mg/kg ということで、大体数 μM の濃度になろうかと思います。ただ、それがそのままの濃度で吸収されていくわけではありませんので、ごく大ざっぱな計算になりますけれども、そうしますと、大体 1~2 μM ぐらいの濃度で血中に移行する可能性があるということになります。ただ、文献によりますと、12 ページの 28 行目、「一般薬理」の最終行ですけれども、Val-Gly のアンジオテンシン変換酵素に対する抑制の IC_{50} の濃度は 1,100 μM であったとされております。したがって、摂取されたグルタミルバリルグリシンが約 7~8 割の分解の比率でバリルグリシンに変換されたということになった場合に、血中で到達される濃度が 1~2 μM ぐらいだろうと見積もられますので、その多く見積もっても約 500 分の 1 程度の濃度であろうということになります。 IC_{50} の 500 分の 1 程度の濃度ですので、私の個人的な見解といたしましては、あまり大きな影響はなからうというふうに判断していいのではないかと考えております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。これ、現状の案のところでは、今御説明していただいた数値が上がっているわけですが、最後に先生言われたのですが、要は、この数値というのが、この評価をする場合において添加物として加わった場合に、こういう数字があるから安全性に懸念がないとか、何かこの結果だから云々という最後の一文章といいますかまとめといいますか、それを入れていただけるといいかと思うのですが。

○石井専門委員 分かりました。

○今井田座長 要するに、安全性に懸念はないということですよね。

○石井専門委員 私はそういうふうに思いますけど、先生方の御意見はいかがかなということでお伺いしたいと思います。

○今井田座長 今の点を含めまして、ほかの先生方がいかがですか。よろしいですか。

○頭金専門委員 私も先ほど石井先生から御説明いただいた考察を本専門調査会の意見として加えていただければ、この意義がより明確になると思います。

○今井田座長 ありがとうございます。ほかはよろしいですか。中江先生、何か。

○中江専門委員 これも私、前回欠席したので、送られてきた評価書を見たときに、何だろうと思っていたのですが、若干唐突な感じがするのですね。今御説明のあったことのように、結局、だからこうであることは、毒性を出さないというような考察を付けるとしても、まず第一にグルタミルバリルグリシンはこの論文には使われていないということと、それからバリルグリシンの IC_{50} も 1,100 ですから、今も話があったように、実際の暴露されるであろう濃度からはかけ離れた量である。しかも、少なくとも 28 日の実験で見限り、アンジオテンシン 1 の阻害に起因するような毒性は全く認められていない。当然といえば当然ですね。したがって、この情報そのものは載せる価値はあるであろうけれども、この位置にこの形で、この形でというのは、考察を込めてこの形で載せるのには若干違和感を感じるというのが私の意見です。

○今井田座長 ありがとうございます。これはアンジオテンシンコンバーティングエンザイムのところに前回の調査会のところで、たしか山添先生にコメントいただいて、ちょっと加えたほうがいいのではないかとということで追加したものと思います。入れる位置をどこにするかと、よりベターな場所があれば加えてもらったほうがいいと思うのですが、どこかにあったほうがいいということに関しては、中江先生も同意していただけますね。山添先生、何かコメントございませんか。

○山添委員 位置については、別にどこでもいいと思うのです。中江先生は、これ、グルタミルバリルグリシンのデータがないのは、生体に吸収されないから。ジペプチドになると吸収されるので、ジペプチドの中で生成する可能性のあるものの中で影響する可能性があるのかどうかを調べてほしいということ聞いたということなのです。だから、場合によっては、毒性の前のところに、通常のときに薬理の試験の結果は前に持ってきますよね。だから、そここのところに持ってくるのもいいかなと思います。

○今井田座長 なるほど。入れる場所のことについてどうですか。入れるとしたら、体内動態ですね、前の 7 ページから始まる「体内動態」のところのどこかに一言加えていくというのはあると思い……中矢さん、どうぞ。

○中矢係長 記載は一般薬理に関する論文に基づくものだと思いますので、一般薬理の項目は残しつつ、唐突だという印象だということであれば、この記載の引用の前に、なぜこのような記載をしたのかというような、山添先生の問題提起などそのあたりの説明を前文で入れるというのはどうでしょうか。

○今井田座長 場所はこのままでということですね。

○中矢係長 はい。

○今井田座長 「一般薬理」というのは、ほかの剤などでは添加物ではあまり出てこないけれども、こういう形で入れているわけですね。添加物なんかでも入れている例はあると思うのですが。なので、どうですか。

○石井専門委員 一般薬理の試験をやっていないので、これ、一般薬理試験というよりは、アンジオテンシンコンバーティングエンザイムをターゲットにした場合は薬理試験なので

すね。ですから、「一般薬理」という言い方もちょっと違和感があることはあるのですが。

それから、場所としては、通常は「体内動態」の直後の「毒性」の前あたりに「一般薬理」のデータというのは入ってくるのではないかと思います。それで、やはり突然これが出てきても、なぜ、こういうものがいきなり出てきたのかというのがありますので、やはり前置きとして、代謝物として、これがメインのものであるということを書き添えて、「毒性」の前に持ってきたらいかがでしょうか。

○今井田座長 なるほど。要するに、10 ページの「毒性」の前あたりにこれを持っていて、そして、その前置きとそれからまとめの文章を修文していただいて持っていくということですね。ありがとうございます。

頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 場所については特に意見はないのですが、石井先生がおっしゃったように、まとめに加えてイントロも書いていただくと、このセクションの意義がより明確になると思います。ちょっと唐突な感じがいたしましたので、「まとめ」というような項目として記載すればよいのではないかと思います。

○今井田座長 分かりました。ありがとうございます。

では、この「一般薬理」の項目のところを「体内動態」の最後といたしますか、「毒性」の前のところに移してもらって、少し修文を石井先生にお願いして加えたいと思います。

○中江専門委員 私は石井先生の御提案に賛成です。先ほど、私がグルタミルバリルグリシンがないと言いましたが、もちろん山添先生のおっしゃったように、当然これは吸収されないから、この評価書としてはいいのですが、この論文は、あくまでも *in vitro* のアンジオテンシン 2 エンザイムに対するこれらの影響を見ている論文なので、だから、グルタミルバリルグリシンをここの実験が使う義理は何もないわけです。それを我々がこれに入れるというのは、先ほど来、話があるように、あくまでもここで使われているバリルグリシンがたまたまグルタミルバリルグリシンの主要代謝物であるからであって、だから、この論文、あるいは今の前をつけるなら話が変わりますけれども、今のこの文章の中では、見る限り、なぜ、グルタミルバリルグリシンが使われていない論文をここに引用したかというのが唐突だと先ほど私は申し上げたのであって、ですから、これに前段を付けて、なぜこの論文を引いたかということを石井先生が修文なさるときには、その辺のことも含めて書いていただければ、場所も併せて違和感がなく、このグルタミルバリルグリシンの評価書の一部として認められると思います。

○今井田座長 ありがとうございます。では、そのような感じでいきたいと思いますけれども、石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 大筋はそのとおりで、名前がちょっと間違っているみたいなので、修文の際に訂正をして……

○今井田座長 お願いします。どこでしょうか。

○石塚専門委員 「Chueng ら」というこの名前が多分。

○今井田座長 25 行目、何が違うのですか。

○石塚専門委員 「e」と「u」が逆に……

○今井田座長 「e」と「u」が逆、ありがとうございます。大事な点でございます、名前の綴りは。

それでは、ここの項目のところは、そういうような形で修文したものを、場所を動かして加えたいと思います。

そのほか。

○塚本専門委員 細かいことですが、18 ページのリファレンスのタイトルのところも、「27」というものの 2 行目「angiotensin-onverting」になっているので、これを修正をお願いします。

○今井田座長 「onverting」になっている、「c」が飛んでしまった。修文をよろしく願います。ありがとうございます。

それでは、「毒性」の項目全般を通しまして何かありますか。よろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、現時点で提出されています毒性試験に関しましては、確認が一応終了したというふうに思います。

先ほど少し述べましたが、食品常在成分であるということはこの専門調査会で確認いたしました。ただ、その場合に必要とされる試験、今回は遺伝毒性と 28 日間反復投与毒性試験の 2 つしかありませんけれども、それでいいかどうか、更に追加の試験が必要かどうかについて確認したいと思います。前回のひまわりレシチンのときに同様の確認を行っておりますので、皆さん御記憶あると思うのですが、いかがでしょうか。これは遺伝毒性はないようですし、毒性に関しましても、28 日間で最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日でも毒性がないというものでもございますので、いかがでしょうか。私はこれで 2 つのことで毒性の評価は可能ではないかと思いますが、何か御意見ございましたら。よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

では、これで追加の毒性試験は必要ないという判断にしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、最後に 12 ページの 30 行目からになりますけれども、「国際機関等における評価」のところに入りたいと思います。12 ページの 30 行目以降です。久保田先生、コメントお願いいたします。

○久保田専門委員 特にこれ以上ございません。

○今井田座長 ありがとうございます。では、評価書どおりということですね。

「国際機関等における評価」について、何かコメント、御意見ございますか。

それでは、一応これこのグリタミルバリルグリシンに関しましては、一部文章の修正と評価書の場所の移動はございますけれども、本筋のところといいますか、最終的な評価は可能なところまで来たのではないかと思います、いかがですか、最終的な評価に入ってよろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

では、グリタミルバリルグリシンに係る食品健康影響評価について、添加物専門調査会の審議を取りまとめたいと思います。

厚生労働省からこの食品安全委員会に対して意見を求められました添加物「グリタミルバリルグリシン」について審議を行った結果、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADIは設定できる、ということにしたいと思いますが、いかがでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。それでは、ADIは設定できるという判断をいただきましたので、次は、ADIの特定の必要性があるかどうかについて議論いただきたいと思います。先ほども言いましたけれども、NOAELとしては28日間反復投与で、最高用量である1,000 mg/kg 体重/日で毒性なしということでございます。一日摂取量も先ほどありましたけれども、0.88 mg/kg 体重/日ということでございますので、いかがでしょうか、あえてADIを特定する必要はないのではないかと私はと思いますが、先生方、御意見ございますか。よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

それでは、ADIを特定する必要がある、という判断にしたいと思います。よろしいですね。

それでは、評価書の最後のところの記載になりますけれども、「食品健康影響評価」の文面を検討したいと思います。配っていただけますか、事務局のほうから。

〔資料配付〕

○今井田座長 配付終了しましたでしょうか。よろしいですね。

では、今、追加資料として配付していただきました、これは「V. 食品健康影響評価」について、でございます。事務局のほうから読み上げていただけないか。

○中矢係長 「本専門調査会としては、添加物「グルタミルバリルグリシン」が「添加物

に関する食品健康影響評価指針」における「消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合」に該当すると判断したことから、添加物「グルタミルバリングリシン」の毒性について、指針に基づき試験の一部について省略し、遺伝毒性、28日間反復投与毒性試験に係る試験成績を用いて評価を行うこととした。

本専門調査会としては、グルタミルバリングリシンについての安全性に係る知見を検討した結果、添加物「グルタミルバリングリシン」については、遺伝毒性、反復投与毒性試験の懸念はないと判断した。

以上のことから、本専門調査会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念が無いと考えられ、添加物「グルタミルバリングリシン」のADIを特定する必要はないと評価した。」

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。今、「食品健康影響評価」を読んでもらったけれども、いかがでしょうか、御意見いただければと思いますが。よろしいでしょうか。

これが我々の食品安全委員会添加物専門調査会としての最終的な評価結論ということになると思います。何か御意見はございますか。

ないようでしたら、これを評価書のところの最後に付けていただいて、評価書を最終的にフィックスしたいと思います。評価書を一部先ほどの「一般薬理」といいますか「体内動態」のところの修文等も残っておりますけれども、重要な評価に影響するようなことではないと思います。文面等に関しましては、最終的には座長のほうに一任していただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

それでは、今の結果を添加物専門調査会の審議結果といたしまして食品安全委員会のほうに報告したいと思います。取りまとめ、それから文言のことに関しましては座長に御一任いただければと思います。

また、本日の審議を踏まえまして、評価書に振り込むべき事項等がありましたら、私なり事務局のほうに御連絡いただければと思います。よろしいでしょうか。

それでは、事務局のほうから今後の進め方について説明してください。

○中矢係長 先生方には、評価書（案）ができ次第、その御確認をお願いし、座長に報告、取りまとめをお願いいたします。取りまとめいただいた評価書（案）につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会に御報告させていただき、了とされましたら、ホームページ等を通じてのパブリックコメント募集とさせていただく予定です。いただいた御意見等への対応につきましては、座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、議事（1）をこれで終了としたいと思います。ありがとうございます。

引き続きまして、議事（２）に入ります。議事（２）はアルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムでございます。これに係る食品健康影響評価についてでございますが、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 資料 ２－１、２－２、２－３、２－４ が議事（２）の資料でございます。御確認ください。

説明させていただきます。

資料 ２－１ と ２－２ は申請者から提出された評価資料の概要でございます。適宜、御参照ください。

資料 ２－３ の評価書（案）を中心に御説明いたします。２ ページを御覧ください。

「審議の経緯」について御説明をいたします。

2005 年 8 月に、厚生労働省からアルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウムの 2 品について、食品健康影響評価について要請をいただきまして、2007 年 2 月の第 41 回添加物専門調査会で審議をし、補足資料の提出依頼を行いました。2011 年 4 月に、酸性リン酸アルミニウムナトリウムについて厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請があり、2011 年 5 月に更に補足資料の提出依頼をいたしました。そして接受をし、2012 年 5 月に、第 106 回添加物専門調査会にて審議をいただき、更に補足資料の提出依頼を行いました。そして、本日 5 月 16 日、第 118 回添加物専門調査会につきまして審議をいただくものです。

また、資料 ２－４ を御覧ください。２－４ が、現在、厚生労働省に提出を依頼している補足資料の内容でございます。

簡単に申し上げますと、「１」は、2011 年の JECFA 会議における評価に係る重要な毒性所見、NOAEL に係る試験や重要な所見の試験成績について、原著論文を提出すること。

そして「２」が、一日摂取量の調査について、結果をとりまとめ、報告することでございます。

現在、厚生労働省から補足資料は届いていないのですが、この補足資料にかからない部分につきまして、審議いただきたいと思います。と思っております。

それでは、評価書に戻っていただきまして、資料 ２－３ の 6 ページを御覧ください。

6 ページ、「評価対象品目の概要」でございます。

「用途」でございますが、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウムにつきましては、固結防止剤、賦形剤、酸性リン酸アルミニウムナトリウムについては膨張剤とされております。

また、「主成分の名称」につきまして、10 行目から 28 行目にあるとおりでございます。

30 行目の「化学式及び分子量」につきまして、31 行目から 7 ページの 7 行目までであるように、ナトリウムやアルミニウム、ケイ素やカルシウム等の塩でございます。

7 ページ、9 行目「性状等」でございます。

10 行目の「アルミノケイ酸ナトリウム」でございますが、成分規格案として、含量や性状等が規定されております。

15 行目です。評価要請者によれば、水、エタノールに不溶であり、一部、強酸、強アルカリに溶解するとされております。

19 行目の「ケイ酸カルシウムアルミニウム」につきまして、同様に、含量や性状が規定されております。

24 行目、評価要請者によれば、水、エタノールに不要であり、粉末は鉱酸に徐々に分解され、粘土のような白色粉末と雲母状の物質になるとされております。

28 行目「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」でございます。

こちらも、含量や性状が規定されております。

33 行目、評価要請者によれば、水に溶けにくく、塩基溶液には溶けるとされております。

36 行目から、「同種の添加物」として、ケイ酸化合物、アルミニウム化合物及びリン酸化合物である添加物を、8 ページにある「表 1」や「表 2」にまとめております。このようにケイ酸やアルミニウム、リン酸化合物が我が国で指定されており、使用基準が定められているものもあるという状況でございます。

9 ページを御覧ください。

「評価要請の経緯」でございます。

3 行目、先ほど化学式でも御覧いただきましたとおり、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカルシウムは、ケイ酸化合物、アルミニウム化合物の 1 つです。

6 行目、酸性リン酸アルミニウムナトリウムは、リン酸化合物、アルミニウム化合物の一つでございます。

10 ページの 2 行目を御覧ください。

アルミニウムは、地殻の中で 3 番目に多い元素であり、主たる構成成分であるとされております。地殻において、アルミニウムは Al^{3+} として、酸素、フッ素、ケイ素その他と化合物を形成しており、金属元素状態では存在していないとされております。環境中に、自然的及び人為的に放出され、多くの食品中に、様々な形態で存在しているとされております。食品中の濃度は、その産地によって変わり、食品の製造、包装、貯蔵や飲料水の処理に使用されるアルミニウムやアルミニウム化合物もある程度食品中の濃度に寄与しているとされております。多くのアルミニウム塩が食品添加物として使用されており、一般的に、最もアルミニウムが高濃度に存在する食品は、アルミニウム添加物を含むものであるとされております。

14 行目です。米国では、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウムは、一般的に安全とみなされるものとして、食品への使用が認められております。

21 行目、EU では、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウムは、

使用が認められているものです。

27 行目から、厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられると食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示しておりまして、今般、厚生労働省におきまして添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」、「ケイ酸カルシウムアルミニウム」、「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づきまして、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものです。

11 ページ、1 行目「添加物指定の概要」を御覧ください。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、これら添加物につきまして、「表 3」のとおり使用基準を設定し、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしております。

使用基準案は、「アルミノケイ酸ナトリウムとケイ酸カルシウムアルミニウムにつきましては、固結防止若しくは食品の成型に必要な場合（錠剤、カプセル食品の賦形剤等）以外は食品に使用してはならない。食品中 2%以下。但し、微粒二酸化ケイ素を併用する場合は、併せて 2%以下。母乳代替品及び離乳食品に使用してはならない。」としております。

酸性リン酸アルミニウムナトリウムにつきましては、「みそに使用してはならない。」としております。

11 ページ、10 行目「安全性に係る知見の概要」で、「体内動態」でございます。

12 行目、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウムは、 Na_2O 、 Al_2O_3 、 SiO_2 、 CaO で構成される化合物であり、酸性リン酸アルミニウムナトリウムは、ナトリウムイオン、アルミニウムイオン及びリン酸イオンで構成される化合物です。

ここでは、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムに加え、アルミニウムイオンで構成される物質を被験物質とした体内動態に関する知見もあわせ、総合的に添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」、「ケイ酸カルシウムアルミニウム」、「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」の体内動態に係る検討を行うこととしたとしております。

また、24 行目以下、二酸化ケイ素、29 行目、リン酸イオン、12 ページ 4 行目、酸化カルシウムにつきましては、過去の評価書におきまして体内動態に係る知見は検討されておりまして、その結果、安全性に懸念を生じさせるようなものは認められていないため、本評価書案では体内動態の検討は行っておりません。

12 ページ、9 行目、ナトリウムイオンにつきましては、13 行目に「(P)」とつけておりますが、一日摂取量推計量と比較した審議が必要と考えられますため、ペンディング

ということで説明は省略します。

以上でございます。

○今井田座長　ありがとうございます。

このアルミニウム関連の添加物に関しましては、補足資料要求を 2 回出していて、まだ全て戻ってきていないということですが、それに関わらない部分というところで、審議をできるところだけでもやろうということでございます。

始める前に、このアルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウムという 3 品目の評価方針を決定していきたいと思います。今、事務局のほうから説明がありましたけれども、6 ページの 31 行目以降、化学式、分子式、31 行目から 7 ページの 7 行目あたりに関しまして化学式、化学構造式がでております。これらの化合物というのは、アルミニウム、ケイ酸・リン酸カルシウムなどによって構成されている物質でありますので、吸収の形態等を考えますと、これは 11 ページのところですね、「安全性に係る知見」の「体内動態」のところでは御説明がありましたけれども、17 行目からあるように、これら 3 剤に加えて、アルミニウムイオンで構成される物質を被験物質とした体内動態に関する知見もあわせて、添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」、添加物「ケイ酸カルシウムアルミニウム」及び添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」の体内動態に関する知見を総合的に評価するということが適当ではないか、と思うわけですが、その点について確認をしていきたいと思います。

それから、11 ページの 24 行目以降、先ほどありましたけれども、二酸化ケイ素、それから 29 行目、リン酸イオン、12 ページの 4 行目にあります酸化カルシウム、これに関しましては既にほかの評価書等で評価は終了しているということで、安全性に懸念がないということの結論が出ておりますので、今回はこれらの物質についての確認はしないという方針にしたいということです。

最後、説明がありましたけれども、12 ページの 9 行目からのナトリウムイオンについては、一日摂取量のことも踏まえて「(P)」とここにはありますけれども、ペンディングということで、後から一日摂取量を踏まえた上で評価を後からしようということでございます。

ということで、この 3 剤のこの添加物専門調査会での評価方針を今言ったような方向でしたいと思いますが、いかがでしょうか。何か御意見ございますか。特にこれは体内動態が重要ですので、御担当いただきます頭金先生、石井先生、伊藤先生の御意見をまず伺いたいと思いますが、頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員　この 3 剤を総合的にアルミニウムイオンとして評価するということに関しまして、動態担当の 3 人で話し合ったのですが、この後に動態の具体的なデータのところで出てくるとは思いますけれども、この化学種によって吸収率が若干違うということもあって、3 つを一緒に評価するのは難しいのではないかという意見がありました。一方、毒性の本体がアルミニウムイオンですので、体内に吸収された後はアルミニウムイ

オンが毒性を発揮するということであれば、それぞれの化合物の吸収率を加味した上で総合的にアルミニウムイオンとして判断をすればよいのではないかという意見がありました。私は後者の意見を支持しているのですが、今日御欠席の伊藤先生は、前者のほうの意見でして、吸収率が違うというものに関して同一に動態を評価するということは難しい部分があるのではないかという御意見でした。石井先生から、追加のコメントをお願いいたします。

○今井田座長 石井先生、お願いします。

○石井専門委員 吸収率という点で、その化学的な形態によって結構違うのですね。ですから、吸収された後の毒性についてはアルミニウムとして一括して言っているかと思うのですが、ただ、吸収率が非常に低い化合物、アルミニウムの化合物ですね、それについても吸収率の高いものと同じ基準で評価していくと、ちょっと厳し過ぎることになるのではないかなという懸念がありまして、その点だけちょっと気になっております。体内に入ってから後のことは一括して言っても構わないと思いますけれども、吸収される段階をどう考えるかですね。私は、やはり個別にいったほうがいいのではないかなという気がいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。少し伊藤先生の話が出ましたが、事務局のほうに伊藤先生からのコメントは届いていますか。

○中矢係長 頭金先生から先ほど御紹介いただいたとおりです。

○今井田座長 分かりました。これは体内動態に関しての代謝に関してのことですけれども、ほかの先生方、何かコメントございますか。

3 剤を総合的にまとめて評価するか、あるいは一つ一つを別個に見たほうがいいのかということなのですが、これは体内動態に関する知見をまず見て、その評価が終わって、それを見た上でそれをまとめて総合的に評価すればいいかどうかというところを判断するという方法もあると思うのですが、いかがでしょうか。一度見たほうがいいのかのような感じがいたしますが、頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 吸収率が違うというのはこれから説明していただければと思いますので、それを見ていただいた上で御判断いただければというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。では、まずとりあえず「体内動態」のところを見て、そしてまた今言ったような判断をしたいと思います。

では、「体内動態」の途中で説明が終わっていると思いますけれども、評価項目の各項目について審議をしたいと思います。

6 ページです。まず、概要のところに戻って、6 ページ、「評価対象品目の概要」についてでございます。

久保田先生、コメントをお願いいたします。

○久保田専門委員 これそれぞれにつきましては、既に概要につきましてはやっております、認められているので、よろしいのではないかなと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。概要のところについて、先生方、何かコメントございますか。よろしいでしょうか。

○石塚専門委員 非常に細かいところなのですが、英名のところで、単語の最初が大文字になったり小文字になったりしているのは何か。

○今井田座長 それは具体的に。

○石塚専門委員 6 ページの 24 行目です。

○今井田座長 24 行目、これは全部大文字だからということですか、なるほど。

○久保田専門委員 気がつきませんでした。

○今井田座長 では、ほかのところとの整合性をとっていただくということで統一したいと思います。ありがとうございます。

ほかにはよろしいでしょうか。

それでは、概要のところはオーケーということにさせていただいて、「安全性に係る知見」の「体内動態」のほうに入りたいと思います。

今度は 12 ページの途中からになりますかね。事務局のほうから続きの説明をお願いいたします。

○中矢係長 資料 2-3、12 ページの 16 行目以降をごらん下さい。

17 行目、ビーグル犬にアルミノケイ酸ナトリウム及びゼオライト A（合成アルミノケイ酸ナトリウム）を単回経口投与する試験が実施されています。アルミニウムの吸収に係る測定値について被験物質投与に関連する影響は認められなかったということでございます。

25 行目、アルミノケイ酸ナトリウム又はゼオライト A を三日間、ラットに強制経口投与する試験が実施されております。尿中アルミニウム濃度の上昇は認められなかったとされております。筆者らは、アルミノケイ酸ナトリウム及びゼオライト A は、消化管でアルミニウムの部分とケイ酸の部分に分解された後にケイ酸部分のみが吸収されると判断されるとしております。

34 行目「ケイ酸カルシウムアルミニウム」の体内動態に関する知見は認められておりません。

38 行目「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」ですが、13 ページの 1 行目、ラットに放射標識体の酸性リン酸アルミニウムナトリウムを単回投与する試験が実施されております。その結果、バイオアベイラビリティは、1%投与群で 0.11%以下、2%投与群で 0.13%であったとされております。総放射能濃度は 1%投与群で投与 4.2 時間後、2%投与群で投与 6.0 時間後に最大になったとされております。

13 ページ、8 行目の「アルミニウムイオン」に関する知見でございます。

9 行目から「吸収」でございます。

12 行目、アルミニウムの吸収率は、腸管内腔、血中、組織液中の化学種の量、アルミニウムイオンと対になる酸や、競合するイオンなどに影響されるという知見がございます。

25 行目、ラットの小腸を用いた灌流試験が実施されています。

結果ですが、29 行目、カルシウム補充培地によるアルミニウム取込みの増加は、カルシウムの欠乏による傍細胞流の抵抗減少によるものとしております。

32 行目、カルシウムチャネル阻害薬によるアルミニウム取込みの阻害、カルシウムチャネル活性剤によるアルミニウム取込みの増加が認められたとされております。著者らは、アルミニウムがカルシウム取込み経路と競合するという示唆をしております。

14 ページの 1 行目、ラットにアルミニウム化合物を投与する試験が実施されております。その結果、アルミニウムの吸収率とアルミニウムの溶解性に相関が認められたということでございます。

9 行目、ラットの小腸にアルミニウム塩を入れ、灌流させる試験が実施されています。その結果、アルミニウムの吸収は塩化ナトリウムの 0~120 mmol/L の添加には影響されず、0~10 mmol/L の添加により減少が認められたということでございます。

16 行目、トリの腸細胞にアルミニウム、 ^{45}Ca 、カルシウムチャネル活性剤を添加する試験が実施されています。その結果、乳酸アルミニウムの添加により、 ^{45}Ca の取込みは約 50%減少したが、アルミニウムの添加による影響は認められなかったとされております。同報告において、ラットで同様の試験が実施されておまして、カルシウムの取込みは塩化アルミニウムの添加により減少したとされております。

25 行目です。ラットに放射標識体のアルミニウムを含む脱イオン水を投与する試験が実施されています。結果、アルミニウムは、投与 1 時間後に最大血中濃度に達し、吸収率は 0.01%であったとされています。クエン酸をあわせて投与すると、アルミニウムの吸収が増加したということでございます。

33 行目の知見です。絶食ラットに放射標識体、水酸化アルミニウム、またはクエン酸アルミニウムを投与する試験が実施されています。水酸化アルミニウムの吸収率は 0.1%、クエン酸アルミニウムの吸収率は 5%であったということでございます。

15 ページ、2 行目、ボランティア 1 例に放射標識体アルミニウム及びクエン酸ナトリウムを単回経口摂取させる試験が実施されています。アルミニウムの吸収率は 1%であったとされております。

8 行目、ヒトにクエン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム又は両者の混合物を摂取させる試験が実施されています。吸収率は、クエン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム及び混合物でそれぞれ 0.5、0.01、0.136%であったとされています。筆者は、クエン酸には、アルミニウム塩のバイオアベイラビリティを増加させる作用があるとしています。吸収率の差は、腸管内での滞留時間の差によるものと示唆しています。

18 行目、ヒトを一晩絶食させ、水酸化アルミニウム及びクエン酸を含むフルーツジュースを摂取させる試験を実施しています。筆者らは、アルミニウムはクエン酸アルミニウムとして吸収されるのではなく、クエン酸は腸管上皮に作用してアルミニウムの吸収を促進すると示唆しています。

28 行目、ラットに硫酸アルミニウムアンモニウムを単回飲水投与する試験が実施されています。一番高い吸収率は、35 行目にあります、110 mg/kg 体重投与群の雌の 0.067%であったとされています。

15 ページ 38 行目、16 ページ 1 行目、ラットに硫酸アルミニウムアンモニウムを投与する試験が実施されています。最高のバイオアベイラビリティは 110 mg/kg 体重投与群の雌の 0.023%です。蓄積は認められなかったそうです。

11 行目、ラットに乳酸アルミニウムを投与する試験が実施されています。91 mg/kg 体重投与群の雌で 0.175%が最高のバイオアベイラビリティです。

19 行目、乳酸アルミニウムをラットに投与する試験が実施されています。最高のバイオアベイラビリティは 91 mg/kg 体重投与群の雌 0.044%です。

26 行目、AUC は、91 mg/kg 体重投与群で 27 mg/kg 体重投与群より 10～15 倍高かったとされています。

33 行目、ラットに硫酸アルミニウムを投与する試験が実施されています。最高のバイオアベイラビリティは、17 ページの 1 行目にあります 158 mg/kg 体重投与群で、雌で 0.069%です。

4 行目、硫酸アルミニウムをラットに投与する試験が実施されています。最高のバイオアベイラビリティは 158 mg/kg 体重投与群の雌で 0.052%とされています。

15 行目、放射標識体クエン酸アルミニウムをラットに投与する試験が実施されています。バイオアベイラビリティは $0.37 \pm 0.26\%$ であったとされています。これまで報告されていた飲水投与によるバイオアベイラビリティ (0.28%) と同等だが、ビスケットに添加した混餌投与によるアルミニウムのバイオアベイラビリティ (0.12%) より大きいとされています。

25 行目、ラットに放射標識体の塩基性リン酸アルミニウムナトリウムを投与する試験が実施されています。31 行目、バイオアベイラビリティは、3%投与群で $0.29 \pm 0.18\%$ だったとされています。

35 行目、ラットに複数のアルミニウム塩の放射標識物を投与する試験が実施されています。18 ページの 11 行目からですが、各アルミニウム化合物の吸収率は 0.3%以下であったとされています。高いものは、14 行目のクエン酸アルミニウム 0.078%、16 行目の食用赤色 40 号の 0.093%などがあります。23 行目、筆者らによると、これらの試験結果はヒトによる知見と一致するとされています。

26 行目から「分布」でございます。

27 行目から、塩化アルミニウムをラットに腹腔内投与する試験が実施されています。31 行目、投与 4 日後で脳、骨及び腎臓での蓄積が認められたとされています。

35 行目から、塩化アルミニウムをラットに 6 か月間投与する試験が実施されています。その結果、血漿、脳、肝臓、骨及び腎臓のアルミニウム量について、19 ページ、1 行目、用量依存的な増加が認められたとされています。

4 行目、水酸化アルミニウム又は塩化アルミニウム並びにクエン酸又は酢酸をラットに飲水投与する試験が実施されています。その結果、アルミニウム濃度について、腸管細胞で、クエン酸の投与量依存的な増加が認められたが、腸管以外の臓器では、クエン酸又は酢酸の投与による影響は認められなかったとされています。

13 行目、放射標識アルミニウムをラットに投与する試験が実施されています。

その結果、15 行目からですが、放射活性は約 1 時間で骨に分布し、30 日以上保持されたとされています。著者らは、アルミニウムの貯留期間は約 500 日であると示唆しています。

20 行目、クエン酸アルミニウムの急速静脈内投与試験が実施されています。考察ですが、28 行目、クエン酸アルミニウムの血液脳関門通過は、担体輸送であるとしています。34 行目、著者らは、ラットとヒトにおける取込み機序の差異について見識が不十分であり、ヒトへの外挿は難しいとしています。

19 ページ 38 行目から 20 ページ 11 行目、グルコン酸アルミニウムをラットに投与する試験が実施されています。4 行目、肝臓では 44 倍、脳では 3.5 倍高く、側頭葉、海馬や前嗅核で最も高濃度の蓄積が認められたとされています。6 行目、アルミニウムの暴露によるグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩及びグルタミンの分布への影響は調査されており、その結果、グルタミンの分布に影響が認められたとされております。

11 行目、放射標識塩化アルミニウムをラットに皮下投与する試験が実施されています。放射標識アルミニウムは、投与開始 5~20 日後に増加が認められたとされています。離乳後、肝臓や腎臓で減少が認められたが、脳では離乳 140 日まで、わずかな減少が認められたのみであったとされています。

19 行目、放射標識アルミニウムとクエン酸ナトリウムをヒトに摂取させる試験が実施されています。血中アルミニウム濃度は 6 時間後に最大になったとされています。23 行目、筆者らは、投与量の 1%に当たる 1 ng が体内で循環していると推定しています。25 行目、また別の報告によれば、アルミニウムの結合試験が実施されており、血中アルミニウムの 90%がトランスフェリンと結合し、残りの 10%がクエン酸アルミニウムとして存在していたとされています。また、別の報告では、トランスフェリンは血中で最も強力にアルミニウムと結合するたんぱく質であり、鉄と競合しないとされています。

32 行目、塩化アルミニウムをラットに投与する試験が実施されておりまして、母動物の血液、脳、胎盤及び胎児の脳に高濃度のアルミニウム分布が認められたとされています。また、授乳中のラットに塩化アルミニウムを投与する試験が実施されておりまして、次のページ 21 ページの 1 行目ですが、児動物の脳にアルミニウムの高い分布が認められたとされ、母乳を通したアルミニウムの輸送が認められたとされています。

6 行目、放射標識アルミニウム及びクエン酸をヒトに静脈内投与する試験が実施されています。投与 24 時間後までに $59 \pm 10\%$ 、5 日後までに $72 \pm 7\%$ が尿中に排泄されたとされています。

以上より、16 行目から、本専門調査会としてのまとめを頂戴しております。

「本専門調査会としては、アルミニウムイオンで構成される物質を被験物質とした体内動態に関する知見を検討した結果、以下のように考えた。アルミニウムの吸収率は、腸管内腔、血中、組織液中の化学種の量、アルミニウムイオンと体になる酸（乳酸、クエン酸など）や、競合するイオン（カルシウム、鉄、ケイ酸等）に影響されるが、溶解度の低い化学種では吸収率は極めて低く、クエン酸等の有機酸と錯体を形成し溶解度が上昇した場合でも、吸収率は 0.078～5%であると報告されている。また、塩化アルミニウムを高濃度で妊娠動物に投与した場合、胎盤や母乳を介して児動物にアルミニウムが暴露する可能性が示唆されている。」といただいております。

以上です。

○今井田座長 どうもありがとうございました。大変長文というか膨大なデータになるのですが、戻りまして、12 ページの 16 行目以降のところで順番に見ていきたいと思えます。

これは動態のところですが、頭金先生にお願いしたのですね。コメントをお願いいたします。

○頭金専門委員 先ほど申し上げましたように、吸収のところなのですが、化学形が、アルミニウムイオンの吸収に影響を与え、吸収率が違っているということです。そこで、まとめの中では、こういう書きぶりをしたということになります。

その中で、安全側に立ったときに、最も吸収率が高い場合をきちんと書いておくべきだろうということで、クエン酸で溶解性が高まった場合の吸収率について記載しました。今回お示ししていただいたデータの中では、14 ページの 37 行目にクエン酸アルミニウムの吸収率は 5%であったと記載されています。そういうことで、安全性側に立ったときに、この 5%という数字が報告されているということをもとめのところに書きました。

もう一つは、蓄積性としては、やはり骨、腎臓、肝臓、脳、それから胎盤や母乳を通過したということが「分布」のところに書かれておりますので、毒性評価の参考になるようなことをまとめの中に記入したということです。

このように、吸収率は違っているのですが、私としては、その特性を書いた上でまとめて評価するということは可能ではないかなと考えております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。まとめの話が出ましたけれども、21 ページの 21 行目から 22 行目に関しての話だと思うのです。吸収率 0.075～5%と報告されているということで、先ほど説明がありましたけれども、一番高い吸収率として 5%という数字が上がっているということ。それから、分布としては骨、腎臓、肝臓、脳等に分布するというところでございます。

石井先生、コメントをお願いします。

○石井専門委員 安全性ということから、吸収率が高い物質を基準にして評価していくというのは結構なことだと思うのですけれども、ただ、その場合、7 ページに今回対象にな

っている 3 剤の性状等が書かれておりますけれども、そこを見てみますと、「(1) アルミノケイ酸ナトリウム」、上から 5 行目、水、エタノールに不溶である。

「(2) ケイ酸カルシウムアルミニウム」が、上から 6 行目、これもやはり「水、エタノールに不要」、「不要」の「要」がこれおかしいですね。「不溶」溶けないという。

それから、「(3) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム」につきましても、水に溶けにくい。こういう具合に、溶解度の非常に低い化学種であると考えられますので、こういったものを割と溶けやすいクエン酸の有機酸と錯体を形成した状態の吸収されやすいものを基準にして毒性評価していきますと、実際はそんなに吸収されないにもかかわらず、安全性にちょっと慎重になり過ぎて、こういったものを添加物として使用する場合に基準が厳しくなり過ぎる可能性がないのかなと、そういったことをちょっと感じております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。どういたしましょうか。吸収率に関しましても開きがある程度あるということですね。でも、最高で 5%という数字が上がっていて、安全側に立つ理論でいくと、高い吸収率のほうの値をとっていけば、安全側では評価できるのではないかということですね。ただ、石井先生の意見では、それはちょっと厳し過ぎる評価になるのではないかという御意見だったと思います。

先生方、いかがですか。これ 3 剤があるということで、今後これを評価する場合にどうしたらいいか、まとめていけるか、あるいは吸収率が違うので、個別の評価が必要になるかということですね。御意見がございましたらお願いしたいのですが、いかがですか。

○山添委員 先ほど石井先生おっしゃったのですけれども、データを吸収にデータがあるものを見ていくと、基本的に比較的難溶性といっても溶けやすい物質についての吸収率のデータしか実際集まっていないのですよね。今回の Al_2O_3 の形態、形として化学形態としてあるもののデータの正確なデータがあれば正確に本当にどの程度違いがあるのかということが出せると思うのですが、そのデータが少なくともこの記載のところで見るとほとんど出てこないというところが、ここで一番難しいポイントかなと思います。だから、例えば、今回のデータで言えば、17 ページの 35 行目から始まって、次のページに行っている JECFA の 2011 年のデータというのがありますよね。その中に幾つかの種類のものでやられていて、その中に、6 行目ぐらいかな、ケイ酸アルミニウムナトリウムというのが今回該当するのです。こういうもののデータとほかのものと違いがあるのかが同一のところでやられたデータの比較ができれば、先ほど石井先生がおっしゃったようなことも判断の材料になるのかなと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。どういたしましょうか。今、山添先生が言われたようなこと、そういうデータというのは、これは例えば JECFA の 2011 年のものが参考になるかと思うのですが、そういうのを見ることによってもう少し細かいデータを見ることは可能なのですか。

○山添委員 実際に細かいデータが得られるかどうかというのが一つのポイントなのです

が、細かい中身が。もし得られれば、そのところで塩類によって利用率が違う、違わないということをもう少し判断できるのかなと思います。

○今井田座長 いかがですか。ここに記載してあるのは、2011 年の JECFA のデータをもとにここに記載されているわけだから、これは JECFA のデータを得られるものは既に入手している、ということですよね、事務局のほう。

○山添委員 そうなのです。35 行目のところに「引用によれば」と書いてありますよね。

○今井田座長 そうですね。

○山添委員 もとが手に入るのだったら分かるのだけど、そのところ。

○今井田座長 どうですか、事務局。

○中矢係長 Priest の 2010 年の論文は、原著論文を参照せず、JECFA の評価書のみを根拠としています。現在、資料 2-4 のように、厚労省に補足資料の提出依頼をしているのですが、必要であれば、特にこの論文が必要であると厚労省にお伝えすることはできます。ただ、これは公表されていない論文でして、もしかしたら入手困難との回答が来ることになるかもしれません。

○今井田座長 分かりました。どうですか。石井先生、頭金先生、山添先生のサジェスションはあるのですが、そういうもう少しデータがあったほうが、そこら辺の判断できるかどうかなののですが、いかがですか。

○石井専門委員 もしそういったデータがあるのでしたら、ぜひ拝見したいと思いますけれど。

○今井田座長 ただ、これは得られるかどうか分からない話ですよ。

○中矢係長 はい。

○今井田座長 やり方としまして、このリスク評価をする場合に、より安全側に立った評価ということでいけば、高い吸収率の値、要するに、5%の数字を使ってやれば、安全側に立った評価はできるということですね。それはどうですか。我々のリスク評価する場合においては、それを使って、より安全側に立って評価しますというスタンス、考え方もあるかと思うのですが、それについてはいかがですか。何かコメントございませんか。

○梅村専門委員 この 2011 年の JECFA に参加しておりましたので、少し意見を出しますが、JECFA のこの会議では、ここで今回該当しているような、アルミが含まれる添加物の評価が行われたのではなく、アルミそのものの毒性を評価しました。最終的な結論はこの補足資料に要求している PTWI 2 mg/kg 体重/日、この数字をもってこの会議は終わりになっています。今回この食品添加物専門調査会でアルミを中心にその毒性を評価して、アルミ単独の ADI が出たときに、それを使って個々のアルミ添加物について縛りをしていくのであれば、その方策を決めておかないと、例えば、そこでそれぞれの生体内利用率を考慮して、それぞれにある数字を付加していくのであれば、吸収率の差というものもそこで問題なくいくのではないかなというふうには思います。ただ繰り返しになりますが、JECFA の会議は、アルミ単独の評価をしたということです。

○今井田座長 なるほど。ありがとうございます。どうですか、ほかの先生方、御意見ございませんか。やり方としては、今ちょっとお話があったのですが、安全側に立ったデータということで、5%という数字を持って評価を進めていって、そして、個々のもう少し細かいデータといいますか、吸収率が出てきたときには、それにそれを何らかの数字を掛けるといいますか、より評価を上げるというのか、データをかけて個別の評価も進めるというのもやり方としてあると思うのです。ですから、いかがですか。またこういう細かいことをやっている、またどんどん時間が経ってしまうということもあるので、とりあえず安全側に立ったデータということで、最高用量 5%という数字でもって話を進めていくという方針ではいかがでしょうか。何かコメントございませんか。

○梅村専門委員 追加のコメントなのですが、この JECFA の報告書の中に、いろいろなアルミの化合物について、それぞれの生体内利用率のデータが出ていますが、それはなぜそういうことをやったかという、アルミ自体の暴露量を計算するのに、いろいろな添加物の生体内利用率を用いて、ヒトへの暴露の量を計算する方法を取ったからで、つまり、ヒトへの暴露量と今回提示した PTWI の量のマージンを計算するために各アルミ含有添加物の生体内利用率を検討したのです。したがって、ここで挙げられている個々の添加物に対する評価ではないということを改めて申し添えます。

○今井田座長 ありがとうございます。よく分かりました。

どういたしましょうか、先生方、御意見があれば。なければ、とりあえず、より安全側に立った数字ということで話を進めていきたいと思いますが、それでよろしいですか。

では、まとめた形で数字で話をする。より安全側に立った数字ということですね。ひょっとしたら厳し過ぎかもしれないという意見ではあるのですが、それでリスク評価のほうをしていきたいと思います。

そのほかよろしいですか。

○中矢係長 確認させてください。「体内動態」につきましては、先ほど 17 ページの 35 行目にあります「Priest (2010)」については原著論文を確認すべきだということで、得られた場合は再度審議をいただき、ほかの部分については体内動態の審議はもう終了ということになりますでしょうか。

○今井田座長 どうですかね、現時点で得られる進め方としては、体内動態のデータというのはここまでですよね。それで、途中でもし JECFA 等の新しいデータが加わるのであれば、それはまたその審議の途中であれば、それを加えてもう一度評価し直すと言ったら変ですね。どうしたらいいのかな。考え直すということになるかと思うのですが。だから、引き続き新しいデータを出していただくように要求する。ですけど、とりあえず現時点での評価書としては、これは「体内動態」のところは一応終了ということでどうですか。頭金先生、よろしいですか。

○頭金専門委員 すみません、話が戻って恐縮なのですが、梅村先生に確認ですが、JECFA のときの議題の中に、各化学種でのバイオアベイラビリティのデータが使われて

いたと今おっしゃったと理解したのですが、それでよろしいのですか。

○梅村専門委員 詳しくは記憶にないのですが、討議の中で最終的にクエン酸アルミの吸収がいいという結論になり、動物実験でクエン酸アルミを使っているデータを優先的に評価するという流れになったと記憶しています。

○頭金専門委員 それ以外の、例えば酸化アルミニウムの今回調査対象になっているアルミノケイ酸ナトリウムのバイオアベイラビリティがどのくらいだったかというふうなデータが出ていたというわけではない。

○梅村専門委員 記憶にないですね。

○頭金専門委員 それがあるのだったら、それをいただいて個別に吸収率をきちんと評価すれば、5%という数字がもっと正確な値になるのかなと思います。

○梅村専門委員 ただ、もう 2011 年ですので、公表されているモノグラフ等の中になければいいのですが。

○今井田座長 だから、やはりそれは確認したほうが……

○頭金専門委員 それは確認していただいたほうがいいですね。

○今井田座長 そういたしましょうか。では、それは確認していただいて、そしてその結果を待ちましょうか。

○三森委員 事務局に聞きますが、2011 年の JECFA のレポートはここに載っていますね。それを見ると、今の Priest (2010) では、カナダからの unpublished data と書いていますが、手に入るのですか。

○中矢係長 それを厚労省に聞いてみます。

○三森委員 難しいのではないですか。

○中矢係長 聞いてみないと分からないので。

○三森委員 JECFA の 2011 年の評価書の 84 ページを見てください。

○中矢係長 聞いてみないと分かりませんので、とりあえず聞いてみるということで。

○磯部評価第一課長 多分難しいとは思いますが、確認はできないわけではありませので、一度念のため。Unpublished ですから難しいと思いますけど、確認はさせていただきますというのが、事務局としてお答えできる範囲だと思っています。

○三森委員 JECFA のために提出されたと書いていますね。

○今井田座長 難しそうな雰囲気ですね。

○梅村専門委員 ですから、JECFA の事務局が集めた際のデータなので、なかなかそのほかの機関に回すのは基本的には難しいと思います。

○今井田座長 なるほど。

○山添委員 なぜデータを見たいと申し上げた理由は、吸収率がほぼ 1%を前後して動いているわけですよね。非常に低いのですよね。これ、吸収率をどうやって評価をしたのかということが問題なのですよね。通常 1%の吸収率というのは、そんなに簡単にはかれるものではないのですよね、0.何%とか。何をもって吸収率にしたのかというのも不思議な

のですよね。だから、データの信頼性の問題だと思うのです。だから、5%というのもしかり、そこで、どこで我々は安全側に立った数値として置くとしても、信頼性をどこに置くかをきちっと決めておくということがやはり後で動かさないように、それが必要だと思うので、この文献のデータとしても、割とどれが信頼のできる数値なのかという評価だけは一応していただいたほうがいいのではないかと思いますけど、その辺のところを先生方ちょっと議論を。

○今井田座長 ありがとうございます。では、とりあえずデータがとれるかどうか分からないとしまして、JECFA の 2011 年のデータを確認していただいて、オリジナルのデータが得られるかどうかを確認する。もちろん得られるのであれば、そのデータを見させていただいて、先生方に確認していただいてもう一回評価する。もし、だめ、とれないということもあると思うのですが、その場合は、今のような形の評価になると思うのですが、いずれにしろ、結果を待って、2011 年の JECFA のデータが取れるかどうか、そして再度確認するという事にいたしましょうか。それでいかがですか。

○石塚専門委員 そこまで必要かどうか分からないので、あくまでも参考なのですけれども、JECFA が 2008 年にパネルオピニオンを出してしまっていて、アルミニウムコンパウンドに関する、その 2011 年にバイオアベイラビリティのレポートを更に出していて、2013 年に多分 PTWI に関するテクニカルレポートがまた出ていて、その中に今回のケイ酸、塩類のアルミニウムが結構入っているので、そこまで必要かどうか分からないのですけれども、もし確認できるのであればしてもよいのかなと思います。

○今井田座長 分かりました。では、JECFA のオリジナルデータを要求することもありますので、今、石塚先生が言われた、先生、データの情報源を事務局のほうに連絡してもらえませんか。

○石塚専門委員 分かりました。

○今井田座長 それを見て実際に評価に使えるかどうか、見てからまた判断するということになるかと思います。

では、追加のデータを要求して、それを待って最終的に動態ところも判断するということにしたいと思います。それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、今回はこのアルミニウムに関しての評価、議論はここまでにさせていただいて、また必要な資料が揃いましたら、引き続き次回以降に審議したいと思います。よろしいですね。

それでは、事務局のほうから今後の進め方について説明してください。

○中矢係長 先生、今回「一般薬理」の項も御審議いただいてよろしいでしょうか。

○今井田座長 何ページですか。

○中矢係長 22 ページの 5 行目からです。

○今井田座長 失礼しました。それでは、進めましょう。

では、22 ページからお願いいたします。

○中矢係長 「一般薬理」です。

6 行目から、ニワトリの十二指腸上皮細胞に乳酸アルミニウムを添加してインキュベーターする試験が実施されています。その結果、十二指腸上皮細胞におけるカルシウム取込み量と親和定数の減少が認められたということです。

14 行目、ラットに塩化アルミニウムと GSH を強制経口投与する試験が実施されておりまして、小腸におけるアルミニウム含有量について、増加が認められたとされています。また、小腸におけるカルシウムの吸収について、投与終了 24 時間後で減少が認められた。アルミニウムと GSH の併用投与群で減少の抑制が認められたということでございます。また、全群に *buthiononine sulfoximine* を腹腔内投与したところ、小腸のカルシウム吸収について全群で減少が認められ、対照群と比べてアルミニウム投与群でより減少が認められたということです。

26 行目、ラットに塩化アルミニウムを投与する試験が実施されています。23 ページの 2 行目、小腸における GSH の減少やカルシウムの吸収低下があったのですが、それには正の直線的相関が認められ、いずれもアルミニウムの影響によるものとされています。

23 ページ 6 行目、ラットに乳酸アルミニウムを強制経口投与する試験が実施されておりまして、神経前終末部におけるカルシウムの増加、 $\text{Ca}^{2+}\text{ATPase}$ の低下、カルシウム取り込みの増加、脳におけるカルパイン活性の亢進が認められ、カルシウム恒常性の変化が示唆されたとされています。

14 行目、ラットに塩化アルミニウムを 30 日間経口投与する試験が実施されております。投与群で血漿、肝臓、脳、精巣、腎臓におけるチオバルビツール酸反応基質の増加、グルタチオン-S-転移酵素活性やスルフヒドリル基レベルの減少が認められ、アミノ酸転移酵素類の、肝臓や精巣における減少、血漿における増加が認められたとされています。同じ投与群にビタミン E 又はセレンウムを併せて投与する試験が実施されておりまして、塩化アルミニウムの投与により認められた影響の減少が認められたということでございます。

25 行目、アカゲザルに乳酸アルミニウムを一日おきに 52 週間経口投与する試験が実施されております。結果、筆者らの考察ですが、30 行目、アルミニウムの毒性影響は、神経機能の変異による細胞内カルシウム恒常性の変化に基づくものであると示唆があります。

33 行目、アカゲザルに乳酸アルミニウムを強制経口投与する試験が実施されておりまして、その結果は 24 ページ 1 行目、投与群で脳の総脂質、糖脂質、リン脂質の低下、コレステロール中のリン脂質の割合の増加が認められたとされています。筆者らは、これらの知見は膜結合の弱化を示唆しており、アルミニウム投与に基づく脂質過酸化や脂質の低下によるものとしております。

7 行目、妊娠ラットと Wistar ラットに塩化アルミニウムを経口投与する試験が実施されています。その結果、母動物、胎児及び児動物の脳で、GSH、グルタチオンレダクターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ及び

アセチルコリンエステラーゼの減少並びに TBARS、GST の増加が認められたとされています。これらの変化は、酸化ストレスを受けていることを示す因子であるとされています。

17 行目、ウサギに塩化アルミニウムを 3 か月飲水投与する試験、併せてメラトニンを 15 日間皮下投与する試験が実施されています。その結果、23 行目、脳内の MDA、4-HAD 濃度の増加、SOD 活性の減少が認められたとされています。メラトニン投与群では、これらの変化は抑制されたとされています。メラトニンは抗酸化剤、フリーラジカル消去剤で、脳内のアルミニウム濃度について、アルミニウム投与群で増加が認められたとされています。メラトニン投与群では、この変化は抑制されたということでございます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、「一般薬理試験」のところですけども、これは担当していただいたのは頭金先生でいいのですか。コメントをお願いいたします。

○頭金専門委員 ことも最初の案では体内動態のところに入っていたのですが、体内動態の内容ではありません。しかし、毒性とも言えない。毒性試験の結果でもないので、「一般薬理試験」として別項目で立てたほうがよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。石井先生、何かコメントございますか。

○石井専門委員 どうもこういったデータを見てみますと、アルミニウムはカルシウム代謝に影響を与えて、生体機能を変化させる、そういったことがあるようですし、それに加えて、酸化ストレスを何か増やすような、そういったことを通じて悪影響を及ぼすという所見が見てとれるかと思います。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。ここの今の項目に関しまして、先生方、何かコメントございますか。よろしいでしょうか。

○石塚専門委員 すみません、またちょっと細かいところなのですが、24 ページの 12 行目のスーパーオキシドジスムダーゼなのですが、同じページの 23 行目で SOD を使っているんで、SOD でいいのかなと思いました。細かくてすみません。

○今井田座長 統一してください。

それと、今気づいたのですが、24 ページの 8 行目の「Wister」のつづりが違うんですね。「er」になっているけど「ar」に直しておいてください。

○石井専門委員 すみません、ついでにもっと細かいことで 1 つ、12 行目、「スーパーオキシドジスムダーゼ」ではなくて「ターゼ」。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、これ、今のところ、この評価書（案）で審議といいますか議論していただきたいところは、これだけですよね、ここまでですよね。

今日のところで何かございますか、このアルミ関係のところ、よろしいでしょうか。

それなら、ごめんなさい、さっき行きました今後の審議について事務局のほうから進め方お願いいたします。

○中矢係長 必要な資料の準備が出来次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

では、今日の議事（２）をこれで終了したいと思います。

議事（３）に入ります。「β-apo-8'-カロテナールに係る食品健康影響評価について」で
ございます。よろしいでしょうか、資料 3-1 になると思いますけれども、では、事務局
のほうから説明をお願いしたいと思いますのですが、よろしいでしょうか。

○中矢係長 議題（３）では、資料 3-1、3-2 を用いて審議いただきたいと思います。
説明させていただきます。

資料 3-1 の 3 ページを御覧ください。

「審議の経緯」についてお話しいたします。

2011 年 4 月に、厚生労働省から食品健康影響評価について要請がございました。2012
年 3 月、7 月に審議をいただき、8 月に補足資料の提出依頼、補足資料まだ届いておりま
せんが、先ほどのアルミニウムと同じような考えで継続審議をいただくものでございます。

補足資料の内容を御説明いたします。資料 3-2 を御覧ください。

こちらが、今、厚生労働省に提出を依頼している補足資料でございます。

2012 年、EFSA がこの添加物の ADI を 0.05 mg/kg 体重/日と評価しているのですが、
その設定の根拠となった NOAEL 等に係る試験成績、重要な毒性所見が認められている
試験成績について、原著論文を提出することというのが依頼している内容です。これらは
まだ得られていませんが、それ以外の部分について審議を進めることをお願いするもので
す。

また、先生方の机上に去年 3 月の第 104 回専門調査会で使った評価書（案）をお配り
しておりますが、御覧になると分かるとおり、163 ページの大部でございました。それを
今回の調査会資料では、記載を削減して 34 ページにしているわけですが、このようにな
った経緯をまずご説明いたします。

前回の 3 月の調査会では、β-apo-8'-カロテナールの概要と国際機関等における評価のみ
を審議いただきました。前回の評価書案は、β-apo-8'-カロテナールと β-カロテンの 2 つ
を併せて評価してグループ評価するとの考え方で構成されていたのですが、当時の専門委
員であった山添先生などから「β-カロテンをグループで評価する必要はないのではない
か」というようなご意見をいただき、β-カロテンについての記載を削除するとの結論をい
ただきましたので、今回の評価書（案）からは、β-カロテンの記載を削除いたしました。
以上、これまでの経緯についてご説明させていただきました。

6 ページを御覧ください。「評価対象品目の概要」でございます。

2 行目、用途は、着色料です。

5 行目、名称ですけれども、和名が「β-アポ-8'-カロテナール」としています。

10 行目にあります「分子式及び構造式」はこのとおりで、分子量も 15 行目にありますこのとおりでございます。

18 行目「性状等」ということで、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の含量と性状というものを規定しております。厚生労働省からは、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の評価要請を受けているのですが、調べたところ、片仮名で「 β -アポ-8'-カロテナール」と記載する公文書がありましたので、化学物質としての名称は β -アポ-8'-カロテナール、添加物としての名称は添加物「 β -apo-8'-カロテナール」としております。紛らわしいですが、このような整理でまとめております。

30 行目を御覧ください。 β -アポ-8'-カロテナールは、酸化を受けやすい物質であるため、添加食品中での変質を防止するために真空包装、不活性ガス置換、遮光等が必要であるとされております。

34 行目、 β -アポ-8'-カロテナールの化学的反応性は少なく、食品中のたん白質、油脂、糖類、ビタミン類、ミネラル類への影響はないとしております。

7 ページの 4 行目、EFSA の飼料添加物の評価書では、 β -アポ-8'-カロテナールが様々な野菜・果実類中に天然に痕跡量存在し、ヒトは主にかんきつ類からそれを摂取しているとされています。

評価要請者によれば、「 β -apo-8'-カロテナール」は着色料として広く欧米諸国等で使用されている添加物であるとされています。

12 行目、米国では着色料として指定されているそうです。

18 行目、EU では、着色料としてチーズ外皮の可食部及びケーシング類の可食部に GMP に従って使用することとされているそうです。

27 行目、我が国では、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」は未指定です。類似の添加物として、1960 年に「 β -カロテン」が指定されています。また、既存添加物名簿に収載されている添加物のうち、「イモカロテン」、「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」が β -カロテンを成分として含有するものであるとされています。

33 行目、厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、米国及び EU 諸国などで使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示しています。今般、厚生労働省において添加物「 β -apo-8'-カロテナール」についての評価手法が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものです。

8 行目から 9 行目、厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」について、既に我が国で使用が認められてい

る添加物「β-カロテン」と同様に、「こんぶ類、食肉、鮮魚介類（鯨肉を含む。）、茶、のり類、豆類、野菜及びわかめ類に使用してはならない。」旨の使用基準及び「遮光した密封容器に入れ、空気を不活性ガスで置換して保存する。」旨の保存基準を設定し、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしております。

「体内動態」に入ります。

19 行目「ヒト体内動態試験」ですが、男性 11 例のうち 6 例に、β-アポ-8'-カロテナールを単回経口摂取させる試験が実施されています。β-アポ-8'-カロテナールは血中から検出されず、代謝物が全例で検出されたとされています。25 行目、β-アポ-8'-カロテノールパルミチン酸エステルが、摂取 6 時間後に最高濃度 0.23 μM、β-アポ-8'-カロテノールは 0.29 μM に到達されています。そのほか、パルチミン酸レチニル、β-アポ-8'-カロテノール及び β-アポ-12'-カロテナールが低濃度ながら検出されております。なお、生体内にもともと見られるその他のカロテノイド類の濃度に変化は見出されなかったとされております。著者らは、経口摂取された β-アポ-8'-カロテナールは類縁の酸、アルコール及び脂肪酸エステルに速やかに変換されると考察しています。35 行目、ラットに放射標識体の β-アポ-8'-カロテナールを強制経口投与する試験が実施されています。血漿中の総放射能濃度は投与 10 時間後に最大となり、半減期は 21 時間であったとされています。9 ページ 1 行目、糞中排泄率が 49%、尿中排泄率は 15%で、消化管残留率は 10%であったとされております。残留放射能は肝臓で 4.4%、腎臓、脂肪、血中に認められたとされております。尿中から、放射性極性代謝物が検出されたが、それぞれ総放射能の 2%以下であったとされております。11 行目から考察ですが、筆者らは、これらの代謝に関する知見に基づき、β-アポ-8'-カロテナールの代謝経路として、酸化により β-アポ-8'-カロテン酸となるか、還元されて β-アポ-8'-カロテノールとなり、15、16 部位が開裂し、還元を受けてレチノールとなり、脂肪酸抱合され、極性化して尿から排泄されるとしております。EFSA は、経口投与した β-アポ-8'-カロテナールとその代謝物の少なくとも 15%は吸収されるとしています。

18 行目から「その他の体内動態に関する知見」です。

19 行目から「吸収」です。

20 行目、貯蔵ビタミン A を涸渇されたラットに β-アポ-8'-カロテナールを単回強制経口投与する試験が実施されておまして、血中総カロテノイド類濃度は 2～3 時間後に最高に達し、投与 24 時間後にほぼ消失したとされております。

26 行目、β-アポ-8'-カロテナールをイヌに経口投与したところ、消化管からわずかに吸収されたとされております。

31 行目から「分布」です。

10 ページ 1 行目から、ラットに食事由来のカロテノイド類を経口投与する試験が実施されております。その結果、β-アポ-8'-カロテナールの一部はビタミン A 及び β-アポ-8'-カロテン酸とともに肝臓に分布したということでございます。

7 行目、サルに β -アポ-8'-カロテナールを経口投与する試験が実施されております。脂肪組織及び肝臓に橙色の色素沈着が認められ、肝臓に β -アポ-8'-カロテナール及びカロテン酸類の蓄積が認められたとされております。

13 行目、採卵鶏に β -アポ-8'-カロテナールを経口投与する試験が実施されておまして、卵黄中に β -アポ-8'-カロテン酸エステル及び遊離 β -アポ-8'-カロテン酸が認められたということでございます。

19 行目、イヌに β -アポ-8'-カロテナールを 14 日間投与する試験が実施されておまして、血清 β -アポ-8'-カロテナール濃度について、1,000 mg/日投与群で増加が認められ、100 mg/日投与群では痕跡量が検出されたということでございます。

27 行目、著者らは、腎臓のビタミン A 含有量について、 β -アポ-8'-カロテナール投与群では 3~5 倍に増加したとされているが、EFSA は、用量相関性が認められないことから、この結果を支持しないということでございます。

32 行目、貯蔵ビタミン A をほぼ涸渇させたラットに β -アポ-8'-カロテナールを単回強制経口投与する試験が実施されております。その結果、腸管内容物、腸管上皮粘膜及び肝臓において、少量の β -アポ-8'-カロテナール及び β -アポ-8'-カロテン酸が検出されたとされております。38 行目、筆者らは、他に報告されている知見も踏まえ、 β -アポ-8'-カロテナールは一部還元されて β -アポ-8'-カロテノールとなるが、ほとんどは酸化されて β -アポ-8'-カロテン酸となり、生じた β -アポ-8'-カロテン酸は、より低級の酸に酸化され速やかに消失すると推定しています。

5 行目から「代謝」です。

評価要請者によれば、 β -アポ-8'-カロテナールは、レチナールを経てビタミン A に変換され得るプロビタミン A であり、 β -カロテンのマイナーな代謝物であるカロテノイド化合物の一つであるとされております。また、評価要請者は、ヒトや各種実験動物での試験成績等を統合し、ほ乳類における β -アポ-8'-カロテナール及び β -カロテン代謝経路を図 1 のように推定しています。ただし、 β -アポ-8'-カロテナールを含むアポカロテノイド類の代謝に係る知見は、*in vitro* 試験の成績によるものが多いことに留意する必要があるということです。

18 行目、ビタミン A 欠乏ラットに β -アポ-8'-カロテナールを投与する試験が実施されており、 β -アポ-8'-カロテナールはビタミン A に変換されたということでございます。

23 行目、ビタミン A が不足したラットの消化管内において、12 ページ 1 行目、食餌中のカロテナール類から、その 4%のみがビタミン A に変換されとされております。

4 行目、ウサギの十二指腸粘膜ホモジネートにより調整した粗酵素に、 β -アポ-8'-カロテナールを加え、暗所でインキュベートする試験が実施されておまして、レチナールの生成が認められたということでございます。

10 行目、カロテナール類は生体内に容易に酸化されてカロテン酸となるが、アルコール類に還元されることはほとんどなく、 β 酸化以外にカロテナール類の代謝経路が存在す

ると考えられるとしております。

16 行目、 β -アポ-8'-カロテナールを単回経口投与する試験が実施されておりまして、その結果、主に類縁の酸、アルコール及びパルチミン酸エステルに広く代謝されたとされております。

21 行目、前述の Bagdon ら (1962) の報告で、1,000 mg/イヌ/日投与群の数匹から試験期間中に断続して集められた尿のプール試料について分析したところ、 β -アポ-8'-カロテナールのほか、レチノール、レチニルエステル、 β -アポ-8'-カロテン酸と認められる物質を検出されております。以上より、筆者らは、イヌにおいてビタミン A は尿中に排泄され、本試験条件下においては、 β -アポ-8'-カロテナールはビタミン A へあまり変換されないことから、ビタミン A 過剰症を発症することはないと結論されています。

31 行目から「排泄」です。

32 行目から、イヌに経口投与された β -アポ-8'-カロテナールは、尿中に β -アポ-8'-カロテン酸とともに排泄されたということでございます。

37 行目から 13 ページ 1 行目にかけて、 β -アポ-8'-カロテン酸のエステルは、ヒト幼児において、血中から血中濃度に比例して速やかに消失するとしております。

13 ページの 4 行目から「体内動態のまとめ」を作成しております。

EFSA は、前述の Zeng (1992)、Rumbeli ら (2007) の報告をもとに、 β -apo-8'-カロテナールのヒトとげっ歯類における体内動態は類似しており、ヒトと同様にラットにおいても β -アポ-8'-カロテナールからのビタミン A の生成が認められ、ラットの試験成績は、ヒトにおける安全性評価における適切なモデルになり得るとしております。

本専門調査会としての見解については、まだ記載しておりません。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。では、この審議に入りたいと思いますけれども、入る前にですが、これは先ほど説明があったように、これは 2012 年、去年 3 月の第 104 回のときまでは非常に厚い資料でした。今回これがかなりスリムになりましたが、その理由の多くは、 β -カロテンの評価を切り離したというところにあります。 β -カロテンの評価を切り離したというか、この評価書の中にはそういうのは含めないようにしましたというような内容のことはどこかに入れなくていいですか。というのは、要するに、104 回までは入った状態での審議をしてきたわけですね。それを今回から除くということになるわけですので、その経緯みたいなものをどこかに入れなくていいかなと思うのですが、それはいいですか。あまり賛同を得られない。事務局、どうですか。

○中矢係長 「 β -apo-8'-カロテナール」という添加物の評価書ですので、この添加物について記載することが基本だと考えています。

○今井田座長 分かりました。では、結構です。

では、6 ページに戻って、「概要」のところからいきたいと思います。概要のところ、久保田先生、お願いいたします。

○久保田専門委員 概要につきましては、既に前のときに御説明して認められているものですが、今回、6 ページの 30 行から 35 行までが新たに加えられています。これはもともと申請者の資料には入っているところですが、食品中でのカロテナールの安定性とか、ほかの栄養成分に対して、特に影響する、反応することはないというようなことがここで少し加わっているということです。あとは前回と同じでございます。

○今井田座長 ありがとうございます。久保田先生に聞くのがいいのかわからないのですが、先ほど説明がありましたけれども、厚労省から来ている添加物「 β -apo-8'-カロテナール」は、アポが英語の「apo」で、化合物は β -アポが片仮名の「アポ」だということですよ。ここ、何とかならないですか。仕方ないですかね、これは。

○久保田専門委員 いや、私もこれは前回これが統一していないのではないかとということ伺ったときに、やはりこういうふうに区別をするということなので、全て後ろも添加物というふうに書いて区別しているようです。

○今井田座長 仕方ないと。

○久保田専門委員 仕方ないかなと思いますが、いかがでしょうか。

○今井田座長 まあ、仕方ないのですかね。何とかならないかなと思うのですが。加工物としては、こういう「 β -アポ」と片仮名で書くということで決まっているわけですので、仕方ない。添加物としては、要請のほうからは「 β -apo」という形で来ているということなので、こういう表記ということになるかと思います。

では、概要のところは先生方、よろしいですか。

○石塚専門委員 6 ページの 30 行目と 34 行目ですが、「酸化を受けやすい」というのと「化学的反応性は少ない」というのは並立しても大丈夫なのでしょうか。

○久保田専門委員 思わないことはないですが。

○今井田座長 代謝の先生に聞いてみましょうか。

○久保田専門委員 難しいですよ、どうしようかな。ちょっと表現的には私も、ここの化学的反応性がないというのと相反するような言い方ではあるなと思ったのですが、いかがいたしましょうか。

○今井田座長 どなたか御専門の先生方。頭金先生いかがでしょうか。

○頭金専門委員 つまり、これは酸化を受けやすいですよ。酸化は受けて反応性の高い化合物になって、付加体を作るような意味ではないのでしょうか。

○今井田座長 石井先生、コメントしてもらえませんか。

○石井専門委員 そういうことではないかと思うのですが。

○今井田座長 要するに、仕方ないということですか。ちょっと文章を加えたりするなりすると誤解が少ないということであればお願いできればと思うのですが、仕方なければ、このままになるのですが。

○頭金専門委員 少し変えたほうが良いと思います。やはり 2 つ書かれていると奇異な感じがします。

○今井田座長 一見矛盾のような、これお願いしていいですか。これは石井先生にお願いすればいいのかな。頭金先生。では、石井先生のほうに、ちょっと検討していただいて、ちょっとだけ文言を加えていただくと誤解が少なくなるかもしれないので、よろしくお願いします。ありがとうございます。

そのほかよろしいですか、概要のところ。

では、概要のところの問題ないようですと、「体内動態」のところに入りたいと思います。「体内動態」は 8 ページになるかと思いますが、主担当が伊藤先生でしたか。伊藤先生は今日御欠席ですので、副担当の石井先生、コメントをお願いできますか。

○石井専門委員 そこに書いてあるとおりののですが、あまり吸収は、簡単に言ってしまいますとよくなくて、それで吸収されたものも割と速やかに変換されるのですが、それがビタミン A に代謝されていくということはあまりないために、この場合懸念されるビタミン A の過剰症ということはあまり考えないでいいのかなということだと思いました。

○今井田座長 ありがとうございます。伊藤先生からのコメントを含めての今の発言でよろしいですか。

○石井専門委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。では、今の「体内動態」のところについて何かございますか。よろしいですか。

○塚本専門委員 すみません、また細かいことですが、27 行目の……

○今井田座長 何ページですか。

○塚本専門委員 8 ページ 27 行目「そのほか」の後の「パルチミン酸」になっていますが、「パルミチン酸」です。

○今井田座長 「パルミチン」ですね。ありがとうございます。

そのほかよろしいですか。逆になっていますね。

なければ、「体内動態」のところはこのような形にさせていただいて……お願いします、どうぞ。

○頭金専門委員 13 ページの「(4) 体内動態のまとめ」というので、伊藤先生が主担当ですが、伊藤先生の御意見としては、動態のところこれまでまとめを書いた例はあまりないという意見です。先ほどのアルミのところは問題になる課題がありましたのでまとめを書いたのですが、このカロテナールに関しては、まとめを書く必要性というものは、伊藤先生としてはないという御意見です。伊藤先生の御意見としてお伝えします。

○今井田座長 先生方はいかがですか。石井先生はどうですか。

○石井専門委員 ここで特段特記すべきこともないですし、ですから、伊藤先生の御意見と同じで、特にここでまとめておく必要はないのかなという気がいたします。

○今井田座長 分かりました。頭金先生もそれでよろしいですか。

○頭金専門委員 EFSA が判断したということが幾つか、まとめに書いてありまして、それをこの調査会で何も書かなければ、多分踏襲するということになると思います。EFSA

の判断を踏襲するということであれば特に書く必要はないと思うのですが。

○今井田座長 例えば、EFSA の考えを本調査会としても承認するというかフォローするというようなまとめ方もあるかとは思いますが。

○頭金専門委員 そうですね。

○今井田座長 どういたしましょうか。もしそれであれば、ここのところ同じような書き方をそういうふうに変えてもらうというのもあると思いますが。

○三森委員 よろしいですか。石井先生にお伺いします。評価書 12 ページで、21 行目から JECFA、EFSA のイヌについての評価がありますね。これを見ると、ビタミン A 過剰症を発症することはない。β-アポからビタミン A はあまり変換されないと。イヌはこのように理解して、13 ページの 4 行目からの「(4) 体内動態のまとめ」では、ラットとヒトは非常によく似ているということで、ここを見ると、やはりビタミン A の生成があるとなっており、動物の種差があるというように理解してよろしいわけですね。

○石井専門委員 そうですね、ラットにつきましては、11 ページの終わりの行から 12 ページの頭にかけて、カロテナール類から 4%のみがビタミン A に変換されたとしているという記述がございまして、一部ビタミン A に変換されるのですが、その量はあまり大きなものではないというふうな判断だと思います。

○三森委員 そうすると、この 13 ページの 4 行目からの文章は、EFSA の結論と思うのですが、このような形で書いておいたほうがよろしいのでしょうか。

○石井専門委員 そうですね、そこはどういたしましょうか。

○三森委員 毒性のほうで、血中レベルで代謝物としてビタミン A が出てくるとなりますと、生殖発生毒性では、ビタミン A が過剰になれば、当然危険につながることであって、そことの関連性が出てきますので、それが否定されるということであれば、次のときのディスカッションかと思います。非常に大事なインフォメーションと思うのです。

○石井専門委員 大事なポイントかもしれないですね、そうですね。ですから、全然変換されないわけではなくて、数%のオーダーだと思うのですが、変換される部分がありますので、どういたしましょうか。

○山添委員 実はその文献、同じ文献がページ 10 ページの 18 行目のところに引用されている論文と同じなのです。同じ論文だと思われるのです、62 年の。そのところでは、100 mg ではビタミン A の量は増えていると、3~5 倍、23 行目から 24 行目です。と記載がされています。ところが、1,000 mg の投与量では逆に下がっているというふうに書いていて、これは用量相関性が認められないから、結果を支持しないと書いているのです。そう言っておきながら、13 ページのところでは同じ JECFA、EFSA ともどういう判断をしている。元の文献をよく見ないとよく分からないのと、EFSA が用量相関性が認められないと書いているのですが、こういう難溶性物質はたまにこういうことがあるのですよね、本当に、実は。要するに、途中のところの二重結合を切っているわけですから、切断をしてレチノールができてくるのですが、この反応が高い濃度で阻害をすれば別に構わないのです、

同じことが。起き得る話なのです。だから、ここはもう少しよく見ていただいて、それで後で判断をしていただいたほうがいいのではないかと。

○今井田座長 今の点、重要な点かと思しますので、申し訳ありませんけれども、代謝の石井先生と頭金先生のほうで確認していただいて、特にこれ、ラットとヒトでこういう代謝が異なるのか、フォローできるのかというところはある程度重要なインフォメーションになると思います。もう一度検討していただいて、そして、それをまとめのところに盛り込めるかどうかというところを含めまして、もう一度検討をお願いいたします。

○石井専門委員 分かりました。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今までの話で、13 ページの EFSA の話は Zeng と Rumbeli の論文についてなので、ここで言っているのは 8 ページの 19 行目からの Zeng のと 34 行目からの Rumbeli の話をしているのであって、先ほどの 10 ページの 18 行目からの、これは EFSA だけでも Bagdon のイヌの話なのです。だから、EFSA によれば、イヌはよくないけど、ヒトとラットは似ていて、そこそこかどうか分からないけれども、ある一定程度少量ではあれビタミン A になっていると言っているわけですね、結局。

○山添委員 いや、イヌもできているわけですね、100 mg。

○中江専門委員 できているけれども、EFSA としては用量相関性がないから認めないと言っている。正しいかどうかは別ですよ。

○山添委員 だから、そここのところの解釈も含めてもう一度見ていただいたほうが。というのは、後で「毒性」のときにイヌというのは結構重要な動物なので、そこも含めて判断をしておいたほうがいいと思います。

○今井田座長 そうですね、ぜひお願いいたします。イヌとラット、それからヒトとの外挿性のことについてよろしくをお願いいたします。ありがとうございます。

それでは、引き続き次の項目に入りたいと思いますが、よろしいですか。では、「毒性」のところ少し入りたいと思います。「毒性」のところ、これはまだ説明してもらっていませんよね。では、説明できるところをお願いいたします。

○中矢係長 資料 3-1、13 ページを御覧ください。

12 行目から「毒性」でございます。

13 行目の「遺伝毒性」につきましては、担当の山田先生が今回御欠席でして、この β -アポ-8'-カロテナールについては、出席できる日に議論をしたいというコメントがございましたので、今回空白としております。

16 行目「急性毒性」でございますが、この「表 1」にありますような急性毒性の試験成績が報告されています。

23 行目から「反復投与毒性」でございます。

25 行目から、ラットに β -アポ-8'-カロテナールを最高 500 mg/kg 体重/日まで 34 週間反復強制経口投与する試験が実施されております。器官重量や肝臓、腎臓などに所見が認

められたということでございます。

14 ページ、6 行目ですが、肝障害を誘発されたラットに、 β -アポ-8'-カロテナールを 12 週間混餌投与する試験が実施されておりました、その障害が更に悪化したとされております。

14 ページの 12 行目、 β -アポ-8'-カロテナールをラットに 15 日間投与する試験が実施されておりました、肝臓で CYP-1A1、CYP-1A2 の有意な誘導が認められたということでございます。

17 行目、ラットに β -アポ-8'-カロテナールを 13 週間経口投与する試験が実施されておりました、被験物質投与に関連した影響は認められなかったということでございます。EFSA は、NOAEL を 1% (500 mg/kg 体重/日) としております。

24 行目、ラットに β -アポ-8'-カロテナールと β -アポ-8'-カロテン酸、メチルエステルを 4 週間強制経口投与する試験が実施されております。所見としては、腎臓の色素沈着、肝重量の増加が認められたようです。

33 行目、ラットに β -アポ-8'-カロテナールを最高 500 mg/kg 体重/日まで 28 週間連続投与する試験が実施されております。所見としては、36 行目にあります、わずかな体重増加抑制、摂餌量減少、また 38 行目にあります糞と皮膚の色素沈着、15 ページ、1 行目にありますクレアチニン上昇、AST の優位な増加、3 行目、ALT の有意な増加、5 行目、総ビリルビン量の増加、肝重量の増加が認められたとされております。著者によれば、これらの変化の毒性学的意義は不明であるとのこと。また、剖検で、多くで皮膚や器官に色素沈着が認められたということでございます。また、腎臓外皮の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒が認められたということでございます。10 行目から、EFSA は、投与群で認められた AST や ALT の活性への影響について一過性のものとみなし、病理組織学的検査において 500 mg/kg 体重/日投与群に認められた所見をもとに、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としております。

15 行目から、 β -アポ-8'-カロテナールを最高 100 mg/kg 体重/日まで 13 週間投与する試験が実施されております。所見としましては、21 行目にあります全投与群の糞の色素沈着、22 行目にあります皮膚の色素沈着、25 行目にあります白血球数等の増加、26 行目にあります AST と ALT の増加傾向があります。回復期間終了時には認められなかったということでございます。27 行目、剖検においては、器官で色素沈着がありまして、回復期間終了まで認められたということでございます。29 行目、肝重量の増加が認められましたが、回復期間終了時には認められなかったということでございます。病理組織学的検査において、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腎臓の好酸性顆粒の出現、その上の投与群で、雌で肝臓の多核肝細胞の出現、最高用量の雌で肝臓の炎症細胞集簇の増加が認められたということでございます。著者らは、30 mg/kg 体重/日投与群における腎臓の好酸性顆粒出現は、程度が極めて小さく、腎臓の他の変化は認められないことから、被験物質投与による影響ではないとしており、本試験における NOAEL を 10 mg/kg 体重/日として

おります。EFSA は、10 mg/kg 体重/日以上雌雄で認められた腎臓の好酸性顆粒をもとに、本試験の LOAEL を 10 mg/kg 体重/日としております。

また 15 行目、「EFSA (2012) の報告における引用によれば」と書いてありますように、この段落は、原著論文を確認せず EFSA の報告のみを根拠として記載しております。

16 ページの 4 行目、Wistar ラットに β -アポ-8'-カロテナールを二世、三世投与する試験が実施されております。体重の減少傾向は軽度認められたが、許容範囲内ということでございます。11 行目、剖検で体脂肪、肝臓に色素沈着があったということでございます。12 行目、体脂肪、肝臓や腎臓の色素沈着が認められたということでございます。EFSA は、NOAEL を 40 mg/kg 体重/日としています。

18 行目から、マウスに β -アポ-8'-カロテナールを 15 日間投与する試験が実施されておまして、肝臓においてフェーズ I、フェーズ II 異物代謝酵素にいかなる影響も認められなかったということでございます。

25 行目、イヌに β -アポ-8'-カロテナールを 14 週間反復経口投与する試験が実施されております。1 匹が誤嚥で死亡したということでございます。31 行目、尿に橙黄色への着色が見られたが、投与 3 週末でわずかに識別できる程度にまで退色したとされております。剖検で、腸間膜及び腎臓周囲の脂肪組織並びに腎臓及び副腎の皮質、肝臓に色素沈着が認められたとされております。病理組織学的検査においては、腎曲尿細管並びに髓放線及び遠位尿細管への脂肪沈着が見られたが、有意な差は認められていないので、被験物質の影響ではないとしております。また、17 ページ 1 行目、腸管上皮粘膜細胞浸潤が見られたとされております。担当の先生より、本専門調査会としては、本試験による NOAEL を最高用量である 100 mg/kg 体重/日と評価したといただいております。

7 行目、「発がん性」です。

8 行目、ラットに β -アポ-8'-カロテナールを 2 年間混餌投与する試験が実施されておまして、腫瘍発生の報告はなかったとされております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、「急性毒性」のところからですが、担当していただいたのは高橋先生ですか、コメントをお願いいたします。

○高橋専門委員 ここに述べられております文献、原著論文がほとんど確認できておりませんので、現在のところでは、このような文面でよろしいかと思います。しかしながら、EFSA におけます ADI の設定が、後で述べられておりますけれども、15 ページの 15 行目から始まっております Edwards の文献を根拠にしておりますので、この文献はやはり確認する必要があると思います。

○今井田座長 ありがとうございます。副担当していた石塚先生、コメントありますか。

○石塚専門委員 同じく原著の確認が必要ではないかと考えております。ただ、Edwards の論文がたしか Charles River のレポートということなので、手に入るのかどうか分からないと思うのですが、少なくとも意見の根拠になるようなところは全部原著の

確認をしたほうがいいと思います。

○今井田座長 分かりました。では、取れるかどうか分かりませんが、とりあえず原著論文を取っていただくということを厚生労働省にお願いしていただきたいと思います。

○中矢係長 Edwards (2007) の報告だけで大丈夫でしょうか。

○今井田座長 どうですか、高橋先生。

○高橋専門委員 この Loget & Molgan もほとんど同じような出所の文献ですので、取れるものでしたら一緒に取っていただきたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。石塚先生、いいですか。

では、文献の請求をお願いしたいと思います。

そのほか、この「毒性」のことに关しましていかがですか。原著を取っていただくということですが、何かコメントございましたらお願いします。

○江馬専門委員 18 ページの 22 行目の Loget (2006) もあれば、お願いします。

○今井田座長 「生殖発生」はまだ行っていないのですが、要求するのであれば。先生、これだけでいいですか、「生殖発生毒性」のところに关しての追加資料要求は。

○江馬専門委員 催奇形性には影響はないのですが、若干母体重の体重に影響が出ているかなと思います。あとは影響がないのでいいと思います。

○今井田座長 分かりました。ありがとうございます。では、一緒に「生殖発生毒性」の文献のほうもお願いしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、今日もう時間が来ましたので議論はここまでとさせていただきたいと思います。

○久保田専門委員 すみません、先ほどの概要の 6 ページのところ、このように直したらいいのではないかと。今、よろしいですか。

○今井田座長 どうぞ。

○久保田専門委員 34 行目のところを、「カロテナールは、食品中のたんぱく質、油脂、糖類、ビタミン類、ミネラル類との化学的反應は少なく、栄養成分への影響はないとしている」というふうにしたらよろしいのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。

○今井田座長 これはまた代謝の先生方、石井先生たちと詰めていただいたほうが、よろしいですね。今の意見を踏まえて検討していただければ。

○久保田専門委員 よろしく。提案させていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、今日の議論はここまでとさせていただきたいと思います。

では、今後の進め方について説明をお願いしますか。

○中矢係長 必要な資料の準備ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、今日、議事 (3) を終了といたしまして、議事 (4) その他でございます。その他、事務局のほうから何かございますか。

○高橋課長補佐 特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

特になければ、ちょうど 17 時でございますので、特に本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了したいと思います。ありがとうございます。

それでは、次回の予定について、日程のことについて説明をお願いいたします。

○高橋課長補佐 次回の会合につきましては、6 月 28 日金曜日、14 時から御審議をいただくことを予定しております。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、以上をもちまして第 118 回添加物専門調査会を終了いたします。

熱心な御議論ありがとうございました。